

DIE DESIPRAMIN-INDUZIerte
WACHSTUMHORMONSEKRETION BEI GESUNDEN
PROBANDEN UND DEPRESSIVEN PATIENTEN

ERWIN NEULINGER-WITTMANN

1986

*Ass.
München*



Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Hanns Hippus

DIE DESIPRAMIN-INDUZIERTE WACHSTUMHORMONSEKRETION
BEI GESUNDEN PROBANDEN UND DEPRESSIVEN PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erwin Neulinger-Wittmann

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. Hanns Hippius

Dekan: Professor Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 5. 1986

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BZ	Blutzucker
CI	Clomipramin
DA	Dopamin
DMI	Desipramin
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen)
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
F	Frauen
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
GHRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
GRF	Growth Releasing Factor
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HTP	5-Hydroxy tryptophan
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten der WHO)
IHT	Insulinhypoglykämietest
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
L-Dopa	L-3.4 Dihydroxyphenilalanin
LH	Luteinisierendes Hormon

M	Männer
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MSH	Melanozyten-stimulierendes-Hormon
N	Nucleus
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
ng	Nanogramm
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p.o.	per os
PRL	Prolaktin
r	Korrelationskoeffizient
RDC	Research Diagnostic Criteria (Forschungs-Diagnose-Kriterien)
RIA	Radioimmunoassay
SE	Standard Error (Standardfehler des Mittelwerts)
t	Zeit
TRH	Thyreotropine Releasing Hormone
TSH	Thyreoid Stimulating Hormone
WHO	World Health Organization (Weltgesundheits- organisation)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 <u>Einleitung</u>	1
1.1 Physiologie der GH-Sekretion	5
1.1.1 Hypothalamische Beeinflussung der GH-Sekretion	6
1.1.1.1 Steuerung durch Neuropeptide	6
1.1.1.2 Steuerung durch aminerge Neuronensysteme	7
1.1.2 DMI, andere Psychopharmaka und GH-Sekretion	11
1.1.3 Sexualhormone und GH	13
1.1.4 Alter und GH-Sekretion	14
1.1.5 Sonstige Einflüsse auf die GH-Sekretion und -Stimulation	15
1.2 Die GH-Stimulationstests bei depressiven Patienten	18
1.2.1 Insulinhypoglykämietest	18
1.2.2 L-Dopa-Test	21
1.2.3 Apomorphin-Test	23
1.2.4 Amphetamin-Test	23
1.2.5 Clonidin-Test	24
1.2.6 Desipramin (DMI)-Test	25
1.3 Fragestellung	27
2 <u>Material und Methodik</u>	29
2.1 Untersuchungskollektiv	29

	Seite
2.1.1	Probanden 29
2.1.2	Patienten 29
2.2	Untersuchungsablauf 30
2.3	Laborchemische Methoden 31
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien 33
2.5	Statistische Auswertung 34
3	<u>Ergebnisse</u> 37
3.1	Probanden und Probandinnen 37
3.1.1	GH-Sekretion nach DMI bei Probanden nach Altersdekaden gestaffelt 37
3.1.2	GH-Sekretion nach DMI bei Probandinnen nach Altersdekaden gestaffelt 40
3.1.3	Vorstimulierer 42
3.1.3.1	Probanden 42
3.1.3.2	Probandinnen 43
3.1.4	Vergleich der GH-Sekretion von Probanden und Probandinnen (geschlechtsspezifische GH-Sekretion) 43
3.2	GH-Sekretion nach DMI bei Patienten und Patientinnen 45
3.2.1	Schweregrad der depressiven Erkrankung (Hamilton-Depressions-Skala, HAMD) und GH-Sekretion 46
3.2.2	GH-Sekretion nach DMI bei depressiven Patienten (aufgeteilt nach Diagnosen) im Vergleich zu Probanden 47
3.2.2.1	Monopolar endogen depressive Patienten (ICD 296.1) 48

	Seite
3.2.2.2	Bipolar endogen depressive Patienten (ICD 296.3) 50
3.2.2.3	Neurotisch depressive Patienten (ICD 300.4) 52
3.2.2.4	Monopolar endogen depressive Patientinnen (ICD 296.1) 54
3.2.2.5	Bipolar endogen depressive Patientinnen (ICD 296.3) 56
3.2.2.6	Neurotisch depressive Patientinnen (ICD 300.4) 57
3.3	Gruppenvergleich der GH-Sekretion nach DMI und der DMI-bedingten GH-Stimulation bei Patienten und Probanden 60
3.3.1	GH-Sekretion nach DMI bei Patienten und Probanden 61
3.3.2	GH-Sekretion nach DMI bei Patientinnen und Probandinnen 61
3.3.3	DMI-induzierte GH-Stimulation bei Patienten und Probanden 63
3.3.4	DMI-induzierte GH-Stimulation bei Patientinnen und Probandinnen 63
4	<u>Diskussion</u> 65
4.1	Probandenuntersuchungen 65
4.2	Patienten 70
5	<u>Zusammenfassung</u> 75
6	<u>Literaturverzeichnis</u> 76
7	<u>Anhang</u> (Tabellen)

EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit soll über die Stimulierbarkeit von Wachstumshormon(GH) durch Desipramin(DMI) bei gesunden Probanden und depressiven Patienten berichtet werden. Seit Mueller (1969) mit Hilfe des Insulinhypoglykämietests(IHT) bei endogen depressiven Patienten im Vergleich zu reaktiv depressiven Patienten eine geringere GH-Ausschüttung beobachtet hatte, wurde im Rahmen der biologisch-psychiatrischen Forschung neben anderen endokrinologischen Untersuchungen, wie dem Dexamethason-Hemmtest, der Schilddrüsenhormon(TRH)-Stimulation, der Luteinisierungshormon(LH)-Stimulation, besonders die GH-Stimulierbarkeit bei depressiven Patienten untersucht. Hierbei wurden neben verschiedenen GH-Stimulationstests wie z.B. dem IHT, dem L-Dopa-, Apomorphin-, Amphetamin- und Clonidin-Test auch unterschiedliche diagnostische Kriterien von den verschiedenen Untersuchungsgruppen angewandt. Neben einer klinischen Diagnose, wie Mueller sie stellte, wurde bei diesen Untersuchungen vornehmlich entsprechend ICD (International Classification of Diseases of the WHO) oder auch nach den RDC-Kriterien (Research Diagnostic Criteria) bzw. nach DSM-III differenziert. Weiter wurden in viele dieser Untersuchungen sowohl männliche als auch weibliche Patienten unterschiedlichen Alters aufgenommen. Einzelne Untersucher verglichen nicht nur die GH-Stimulierbarkeit von Patienten verschiedener Diagnosegruppen untereinander, sondern auch zusätzlich die GH-Stimulation einer Vergleichsgruppe gesunder Probanden.

Bedenkt man nun, daß einerseits besonders bei endokrinologischen Untersuchungen Alter, Geschlecht und bei Frauen der hormonelle Status zu berücksichtigen sind (Matussek, 1984; Rubin and Poland, 1983), andererseits aufgrund verschiedener psychiatrischen Diagnoseverfahren die einzelnen Patientengruppen nur bedingt miteinander vergleichbar sind, so gestaltet sich die Interpretation der verschiedenen Untersuchungsergebnisse schwierig. Die Anwendung statistischer Verfahren, die Alter, Geschlecht und diagnostische Einteilungen berücksichtigen sollten, war aufgrund meist geringer Fallzahlen nur noch bei wenigen dieser Untersuchungen möglich. Trotz der methodischen Probleme endokrinologischer-, psychiatrisch-diagnostischer, und statistischer Art scheint doch aufgrund der Mehrzahl der durchgeführten Untersuchungen der Schluß gerechtfertigt, daß bei einer Subpopulation depressiver Patienten im Vergleich zu anderen depressiven Patienten und Gesunden eine geringere GH-Stimulierbarkeit vorliegt, wobei dieser Schluß besonders auf den Ergebnissen einiger Untersuchungen mit dem IHT-Test und dem Clonidin-Test basiert.

Nachdem 1977 von Laakmann et al. gezeigt werden konnte, daß Desipramin(DMI), ein trizyklisches Antidepressivum, nach Applikation von 75 mg i.m. bei männlichen Probanden eine zuverlässige GH-Stimulation hervorruft, wurde im Rahmen eines neuroendokrinologischen Forschungsprojekts der Effekt von DMI und verschiedenen anderen Psychopharmaka auf die HVL-Hormon-Sekretion bei Probanden und z.T. auch bei Patienten weiter untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen alle Untersuchungen mit DMI 75 mg i.m. bei Probanden und Patienten ausgewertet werden. Die GH-Sekretion der insgesamt 75 Probanden (46 M, 29 F) und 93 Patienten (42 M, 51 F), soll unter besonderer Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und bei Patienten anhand diagnostischer Merkmale verglichen werden.

Einleitend werden anhand der Literatur die Physiologie der hypophysären GH-Sekretion, deren hypothalamische Steuerung unter Berücksichtigung zentralnervöser aminerg-er Neuronensysteme dargestellt sowie alters- und geschlechtsspezifische Einflüsse auf die GH-Sekretion aufgezeigt. Im Anschluß daran werden die Ergebnisse von GH-Stimulationstests bei depressiven Patienten referiert und hiernach werden die speziellen Fragen, die im Rahmen der vorliegenden Studie bearbeitet wurden, formuliert.

Im Methodenteil werden sowohl der Untersuchungsablauf als auch alle zur Bearbeitung der gestellten Fragen verwandten deskriptiven und statistischen Methoden dargestellt.

Im Ergebnisteil wird zunächst (Teil I) die GH-Stimulation nach DMI 75 mg i.m. bei Probanden beschrieben und auf geschlechts- und altersspezifische Einflüsse untersucht.



In Teil II wird die GH-Sekretion der Patienten unter Berücksichtigung diagnostischer Kriterien mit derjenigen der Probandenpopulation verglichen.

Abschließend werden in der Diskussion Methoden und vorliegende Ergebnisse erörtert. Das Ergebnis der DMI-induzierten GH-Stimulation wird dann kritisch mit den in der Literatur mitgeteilten GH-Stimulationstest bei depressiven Patienten verglichen. Zuletzt wird insbesondere unter Berücksichtigung der DMI-induzierten GH-Stimulation diskutiert, welche Aspekte sich aufgrund der hier mit dem DMI-Test erarbeiteten Untersuchungsergebnisse für die Depressionsforschung aus neuroendokrinologischer Sicht ergeben.

1.2 Physiologie der GH-Sekretion

GH wird mit anderen Hypophysenvorderlappen(HVL)-Hormonen wie Prolaktin(PRL), Schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH), Adrenocorticotropes Hormon(ACTH), Luteinisierendes Hormon(LH), Follikelstimulierendes Hormon(FSH) im HVL gebildet. Es handelt sich um ein einkettiges Polypeptid von 190 Aminosäuren, welche über zwei Di-Sulfidbrücken verbunden sind, das Molekulargewicht beträgt 21.500, die biologische Halbwertszeit liegt bei 20 - 30 min (Root, 1972).

GH selbst hat kein direktes Referenzorgan, die von ihm ausgehende anabole Wirkung auf den Stoffwechsel wird zum Teil durch GH selbst an den Organen wie Leber, Niere und Blutzelle, zum anderen Teil über sog. Somatomedine (Proteine) vermittelt. Diese werden in der Leber gebildet und an Rezeptoren in verschiedenen Zellformationen wie Leber, Bindegewebe und Blutzellen gebunden (Daughaday, 1981). Somatomedine wirken im Sinne einer negativen Rückkopplung auf den GH-Spiegel (Hintz et al., 1972).

1.1.1 Hypothalamische Beeinflussung der GH-Sekretion

Das in der Hypophyse gebildete GH unterliegt wie die anderen HVL-Hormone einer primär hypothalamischen Steuerung, wobei von verschiedenen Neuropeptiden und von aminergen Systemen stimulierende und inhibierende Impulse ausgehen.

1.1.1.1 Steuerung durch Neuropeptide

Die hypophysäre GH-Sekretion wird vornehmlich durch die, in sog. peptidergen Neuronen des Hypothalamus gebildeten, Releasing-Hormone Somatostatin inhibierend und Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GHRH) stimulierend beeinflusst (Martin et al., 1978). Da eine direkte neuronale Verbindung zwischen Hypothalamus und HVL nicht existiert, werden diese Releasing-Hormone über den hypophysär-hypothalamischen Portalkreislauf (Popa und Fiedling, 1930) an die Hypophyse vermittelt. Somatostatin wurde bereits 1973 von Brazeau in Hypothalamusextrakten nachgewiesen, Weindl (1981) konnte mit Hilfe immunhistochemischer Methoden Somatostatin enthaltende Neuronen gehäuft in vorderen basalen hypothalamischen Regionen nachweisen. Erst 1983 gelang der Nachweis des lange postulierten Growth-Releasing-Factor (GRF) durch Guillemin et al. Bloch et al. (1983) entdeckten ebenfalls auf immunhistochemischen Wege im N. arcuatus des Hypothalamus von Primaten GRF-enthaltende Neuronen, deren Fasern ähnlich den Somatostatin enthaltenden Neuronen Kontakt zur Eminentia media und somit zu den Blutgefäßen des

Portalkreislaufes haben. Nach Übertritt dieser Peptide in den Portalkreislauf werden sie über den Hypophysenstiel zum Erfolgsorgan, den HVL transportiert. Erwähnt werden soll, daß auch andere in Hypothalamus und Hypophyse gebildete Peptide die GH-Sekretion beeinflussen, wie z. B. endogene Opiode (Dupont et al., 1977; Stubbs et al., 1978), Vasopressin und MSH (Martin et al., 1978). GH selbst soll im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus wirken (Abrams et al., 1971). Die o.g. peptidergen Neuronen, welche die Releasing-Hormone freisetzen, werden durch verschiedene neuronale Verbindungen beeinflußt, wobei besonders aminerge Neuronensysteme eine stimulierende bzw. inhibierende Wirkung ausüben. Die aminergen Neuronensysteme ihrerseits sind durch Psychopharmaka, speziell auch durch DMI beeinflusbar.

1.1.1.2 Steuerung durch aminerge Neuronensysteme

Aufgrund verschiedener Untersuchungen kann angenommen werden, daß aminerge Neuronensysteme, entweder durch unmittelbare Beeinflussung der GH-sezernierenden Zelle oder über die Steuerung peptiderger Neuronen bei der GH-Sekretion beteiligt sind. Für eine zentralnervöse, d.h. innerhalb der Blut-Hirnschranke gelegene aminerge Steuerung spricht der Befund, daß die intravenöse Gabe von biogenen Aminen nicht oder nur in sehr hohen Dosen (Catt, 1970), dagegen die Injektion ins cerebrale Ventrikelsystem (Viyayan et al., 1976) zur GH-Stimulation führt. Außerdem sind, wie im folgenden dargestellt,

Untersuchungen mit Vorstufen biogener Amine beim Menschen ebenfalls hinweisend auf eine Beeinflussung der GH-Sekretion durch Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Serotonin (5-HT).

Der Einfluß von Noradrenalin(NA) auf die GH-Sekretion

Aufgrund verschiedener Untersuchungen mit Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten gilt die noradrenerge Beeinflussung der GH-Sekretion durch NA als gesichert. Dabei muß zum Verständnis dieser Steuerung zwischen den antagonistisch tätigen Alpha- und Beta-Rezeptoren unterschieden werden, da eine NA-vermittelnde Alpha-Rezeptoren-Stimulation zum GH-Anstieg, die NA-vermittelte Beta-Rezeptoren-Stimulation dagegen zum Abfall der GH-Werte führt (Imura et al., 1973 b). Die Applikation von NA in das zerebrale Ventrikelsystem im Tierversuch führt zu einer GH-Ausschüttung (Viyayan et al., 1976).

Die Verabreichung von L-Dopa, einer die Bluthirnschranke passierende Vorstufe von NA, bewirkt einen GH-Anstieg (Boyd et al., 1970), ebenso wie Clonidin (Lal, 1975), ein Alpha-2-Agonist. Durch die Alpha-Agonisten Methoxamin und Phenylephrin (Imura et al., 1973 a) wird eine GH-Stimulation vermittelt, während durch Alpha-Blockade mit Phentolamin die GH-Sekretion nach Methoxamine (Nakai et al., 1973), IHT (Blackard und Heidingsfelder, 1968) und L-Dopa (Kansal et al., 1972) abgeschwächt wird. Lediglich die GH-Antwort nach Methyldopamin (Rees et al., 1970) und die GH-Ausschüttung im Schlaf (Lucke und Glick, 1971) bleiben durch Alpha-Blockade unbeeinflusst.

Die Stimulation adrenerger Beta-Rezeptoren, durch Adrenalin, führt zur Hemmung des IHT-bedingten GH-Anstiegs (Miller-Hess et al., 1974), wogegen die Applikation eines Beta-Blockers den IHT-bedingten GH-Anstieg verstärkt (Blackard und Heidingsfelder, 1968). Umgekehrt wird aus diesen Ergebnissen mit Alpha- und Beta-Blockern beim IHT- und L-Dopa-Test auf eine Beteiligung alpha-adrenerger Mechanismen durch verschiedene GH-Stimulantien geschlossen. Da die durch Elektrokrampf-Therapie bedingte GH-Stimulation durch Phentolamin abgeschwächt wird, wird auch dabei eine Beteiligung alpha-adrenerger Neuronen diskutiert (Vigas, 1976).

Der Einfluß von Dopamin(DA) auf die GH-Sekretion

Eine dopaminerge Stimulation der GH-Sekretion beim Menschen wird angenommen. Insbesondere die DA-Vorstufe L-Dopa (Boyd et al., 1970; Imura et al., 1973 b) und die DA-Agonisten Apomorphin (Lal et al., 1973), Bromocriptin (Cammani et al., 1975) und Metamphetamin (Rees et al., 1970) sind bei systemischer Verabreichung in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu passieren und GH zu stimulieren. DA, welches die Blut-Hirnschranke nicht passiert, führt dagegen nur zu keiner oder nur geringer GH-Stimulation (Burrow et al., 1977; Leebaw et al., 1978). Der DA-Antagonist Haloperidol hemmt die IHT-induzierte GH-Sekretion (Kim et al., 1972), Pimocid die Arginin-induzierte GH-Sekretion (Schwinn, 1976). Die L-Dopa-, Apomorphin- und die Methylamphetamin-induzierte GH-Sti-

mulation wurde auch an depressiven Patienten untersucht (siehe Kapitel 1.5).

Einfluß von Serotonin(5-HT) auf die GH-Sekretion

Auch 5-HT ist an der GH-Sekretion beteiligt, so bewirkt 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), eine die Blut-Hirnschranke passierende Vorstufe von 5-HT, in höheren Dosen i.v. verabreicht, eine GH-Sekretion (Wirz-Justice und Gaspar, 1976), nicht dagegen in niedriger Dosierung (Benkert et al., 1973; Imura et al., 1973 a). Der 5-HT-Antagonist Cyproheptadin hemmt die IHT- (Bivens et al., 1973), die 5-HTP- (Nakai et al., 1973) und die L-Dopa induzierte GH-Sekretion (Smythe et al., 1976). Ein weiterer 5-HT-Antagonist, Methysergid, konnte dagegen die 5-HT- (Cocchi et al., 1977) und Diazepam-induzierte GH-Sekretion (Koulu et al., 1979) nicht unterdrücken, dagegen die IHT-bedingte GH-Sekretion (Bivens et al., 1973; Mendelson et al., 1979). Das primär die 5-HT-Wiederaufnahme-hemmende Antidepressivum Clomipramin (CI), führt bei etwa der Hälfte von gesunden Probanden zu einer GH-Stimulation (Laakmann et al., 1977). Das ebenfalls primär die 5-HT- und sekundär die NA-Wiederaufnahme-hemmende Amytriptylin führt bei etwas weniger als der Hälfte der gesunden männlichen Probanden zur GH-Stimulation (Schulz et al., 1982).

1.1.2 DMI, andere Psychopharmaka und GH-Sekretion

Die zuverlässige GH-Stimulation durch DMI, ein tricyklisches, primär die NA- und sekundär die 5-HT-Wiederaufnahme hemmendes Antidepressivum (Hyttel et al., 1982) konnte bei gesunden jungen männlichen Probanden gezeigt werden. Etwa 60 min nach Verabreichung von DMI i.m. kam es zu einer maximalen GH-Sekretion. Nach p.o. Applikation wurde das GH-Maximum nach 120 bis 150 min erreicht (Laakmann et al., 1977). Die DMI-induzierte GH-Stimulation bei Probanden ist reproduzierbar (Laakmann, 1980); eine klare Dosisabhängigkeit der GH-Sekretion wurde nach i.v. Applikation von DMI 5, 15, 25, 50 und 75 mg gemessen (Laakmann et al., 1985). CI bewirkt ebenfalls eine zeitlich unterschiedliche GH-Stimulation nach p.o. und i.m. Applikation (Laakmann et al., 1977). Im Vergleich zu DMI führt das primär die 5-HT- und weniger die NA-Wiederaufnahme-hemmende Antidepressivum CI aber bei gleicher Dosierung zu einer signifikant geringeren GH-Stimulation als DMI (Laakmann et al., 1984). Nomifensin, ein primär die NA-Wiederaufnahme hemmendes und DA-agonistisches Antidepressivum führt ebenfalls zu einer signifikanten GH-Stimulation (Laakmann et al., 1979), wogegen durch Mianserin (Laakmann, 1980), Amitriptylin (Schulz et al., 1982) und Welbatrin (Laakmann et al., 1982), keine oder nur geringfügige GH-stimulierende Effekte gezeigt werden können. Auch Benzodiazepin-Derivate stimulieren die GH-Sekretion, wenngleich deutlich geringer als DMI (Syvälahti und Kanto, 1975; Laakmann et al., 1981).

Obwohl nur eine begrenzte Vergleichbarkeit der Einzeluntersuchungen und der Substanzen auch aufgrund verschiedener Dosierungen und Applikationsformen vorliegt, kann der Schluß gezogen werden, daß die GH-Stimulation primär mit einem NA-Wiederaufnahme-hemmenden Effekt der Substanzen in Zusammenhang steht. Für diese These spricht weiter, daß das Isomer L-Oxaprotilin, welches keine NA-Wiederaufnahme-hemmende Wirkung hat, auch keine GH-Stimulation hervorruft, wohingegen D-Oxaprotilin als starke NA-reuptake-hemmende Substanz angesehen wird (Waldmeier et al., 1982) und eine ausgeprägte GH-Stimulation produziert (Laakmann et al., 1984).

Durch die Amin-Wiederaufnahmehemmung soll es zu einem erhöhten Transmitterangebot im synaptischen Spalt und somit zu einer Änderung der synaptischen Reizübertragung kommen (Lidbrink et al., 1971), was sich letztlich über die bereits beschriebene neuronal-humerales Koppelung in Form einer GH-Veränderung im peripheren Blut ausdrückt.

Zur eingehenderen Klärung, ob die GH-Stimulierbarkeit nach DMI auf die NA- oder die 5-HT-Wiederaufnahmehemmung der Substanz zurückzuführen ist, wurde der Effekt verschiedener Rezeptorblocker auf die DMI-induzierte GH-Stimulation untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, daß Phentolamin, ein Alpha-1- und Alpha-2-Rezeptorblocker und Yohimbin, ein Alpha-2- und Alpha-1-Rezeptorblocker (Maggi et al., 1980) die DMI-induzierte GH-Stimulation signifikant unterdrücken. Propranolol, ein Beta-Rezeptorblocker (Aellig, 1976) erhöht die DMI-induzierte GH-Stimulation (Laakmann et al., 1983), der NA-Alpha-1-

Rezeptorblocker Prazosin (Maggi et al., 1980) beeinflusst demgegenüber ebenso wenig die DMI-induzierte GH-Stimulation wie der 5-HT-Rezeptorblocker Methysergid. Diese Untersuchungen legen den Schluß nahe, daß primär die NA-Wiederaufnahme-hemmende Wirkung von DMI die GH-Stimulation hervorruft, wobei Alpha-2-Rezeptoren im Sinne des positiven Stimulus involviert sein müssen und Beta-Rezeptoren einen inhibierenden Effekt auf die durch Alpha-2-Rezeptoren vermittelte DMI-induzierte GH-Stimulation haben (Laakmann et al., 1982).

1.1.3 Sexualhormone und GH

Der Einfluß von Sexualhormonen auf die GH-Sekretion ist relativ wenig untersucht. In der Mehrzahl der Untersuchungen wird eine durch Östrogenzufuhr verstärkt auslösbare GH-Sekretion gefunden (Merimee und Fineberg, 1969; Ettigi et al., 1975). Nach Östrogenzufuhr ist die GH-Stimulierbarkeit durch Arginin (Merimee und Fineberg, 1971) und Apomorphin (Ettigi et al., 1975) gesteigert. Eine verringerte GH-Stimulation wurde bei postmenopausalen Frauen gegenüber prämenopausalen Frauen nach L-Dopa (Gruen et al., 1975), nach Clonidin (Checkley et al., 1981; Siever et al., 1982) und nach DMI (Laakmann, 1980) beschrieben. Zudem scheint bei Frauen eine Abhängigkeit vom monatlichen Zyklus mit optimaler GH-Stimulationsfähigkeit zum Ovulationszeitpunkt zu bestehen. Genazzani et al. (1975), Merimee und Fineberg (1971) berichten über optimale GH-Stimulierbarkeit zum Ovulationszeitpunkt beim Arginintest, bzw. beim IHT und

Matussek et al. (1984) beim Clonidin-Test. Dagegen soll prämenstruell die GH-Stimulierbarkeit vermindert sein (Frantz und Rabkin, 1965). Allerdings ist beim IHT, mit einem adäquaten BZ-Abfall von mindestens 40 mg%, weder zwischen Männern und Frauen, noch bei Frauen während verschiedener Zyklustage die GH-Ausschüttung unterschiedlich (Merimee und Fineberg, 1971). Dagegen fällt die Apomorphin-induzierte GH-Sekretion bei Frauen geringer aus als bei Männern (Ettigi et al., 1975).

1.1.4 Alter und GH-Sekretion

Altersbedingte Veränderungen der GH-Sekretion werden in der Mehrzahl der Untersuchungen gefunden. So nimmt mit zunehmendem Alter sowohl die Häufigkeit, als auch die Quantität der nächtlichen und diurnalen GH-Ausschüttung ab (Carlson et al., 1972). Unterschiedliche Basalwerte jüngerer gegenüber älteren Menschen wurden nicht nachgewiesen (Kalk et al., 1973). Die GH-Stimulation mittels L-DOPA (Bazarre et al., 1976), nach körperlicher Anstrengung (Bazarre et al., 1976) und beim IHT (Laron et al., 1970) ist bei älteren Menschen gegenüber Jugendlichen herabgesetzt. Mittels Arginin-Test wurde die Tendenz einer verminderten GH-Sekretion mit steigendem Lebensalter aufgezeigt (Ettigi et al., 1975; Dudl et al., 1973).

Im Tierversuch konnte die verringerte GH-Ausschüttung mit zunehmendem Lebensalter nach Gabe von Clonidin, einem Alpha-Rezeptor-Agonisten, Piripedit, einem Dopamin-Rezeptor-Agonisten und Morphin nachgewiesen werden

(Sonntag et al., 1981). Ungeklärt ist, inwieweit diese verminderte GH-Ausschüttung letztlich von den veränderten Verhältnissen des Sexualhormonstatus im Alter abhängig ist (Sonntag et al., 1983). Gesicherte Angaben über Veränderungen von GRF- und Somatostatinquantitäten bzw.-qualitäten beim älteren Menschen liegen bislang nicht vor. Lediglich im Tierversuch wurden altersbedingte Veränderungen von Releasing-Hormon-Synthese und -Speicherung im Hypothalamus nachgewiesen (Sonntag et al., 1980). Simpkins (1983) hat im Tierversuch in Rattenhypothalami älterer Tiere niedrigere NA- und DA-Konzentrationen als bei jüngeren Tieren gefunden, während die 5-HT-Konzentrationen unverändert waren. Er führt die im Alter niedrigere GH-Stimulierbarkeit auf die veränderten Konzentrationsverhältnisse biogener Amine zurück.

1.1.5 Sonstige Einflüsse auf die GH-Sekretion und -Stimulation

Psychischer Streß bewirkt einen akuten GH-Anstieg, wobei anzumerken ist, daß GH-Untersuchungen in erster Linie bei Streßsituationen infolge ärztlicher Eingriffe (Herzkatheteruntersuchungen, Blutgefäßpunktionen und Operationen) beschrieben sind (Greenwood et al., 1966; Green et al., 1970; Brown und Heninger, 1976; Mason et al., 1975). Auch körperliche Anstrengung bewirkt einen GH-Anstieg, Frantz und Rapkin (1964) beobachteten insbesondere bei Frauen bereits nach geringer körperlicher Aktivität erhöhte GH-Basalwerte. Da auch das Anlegen einer i.v. Verweilkanüle als Streßfaktor wirkt und somit GH-Veränderungen verursachen könnte, ist eine einstündige

Ruhepause vor Verabreichung einer Testsubstanz zum Ausschluß streßbedingter GH-Erhöhung üblich, um bei erhöhten Ausgangswerten, z.B. medikamentenbedingte Stimulationseffekte von Streßeffekten differenzieren zu können (Checkley, 1980). Üblicherweise wird ein GH-Ausgangswert bis 5 ng/ml als normal angesehen. Probanden mit höheren Werten werden meist gesondert ausgewertet, da, wie bereits beschrieben, die GH-Stimulierbarkeit durch einen initial erhöhten GH-Spiegel über einen negativen Rückkopplungsmechanismus (Short-Loop-Way) abgeschwächt werden kann (Abrams et al., 1971).

Da auch postprandialer BZ-Abfall zur GH-Ausschüttung führen kann, ebenso wie die IHT- (Greenwood et al., 1966) und die Glucagon- (Martin, 1976) induzierte Hypoglykämie, werden GH-Untersuchungen in der Neuroendokrinologie standardisiert in nüchternem Zustand durchgeführt. Die IHT-induzierte Hypoglykämie führt zu einer zuverlässigen GH-Ausschüttung, wenn ein akuter BZ-Abfall von mindestens 50% des Initialwertes, bzw. ein BZ-Wert unter 50 mg% erreicht wird (Daughaday, 1981). Aufgrund verschiedener Untersuchungen, wie sie zum Teil bereits in den vorhergehenden Kapiteln beschrieben sind, kann davon ausgegangen werden, daß sowohl NA- als auch DA- und 5-HT-Neuronen bei der Vermittlung des IHT-bedingten GH-Anstiegs beteiligt sind. Der genaue Mechanismus ist allerdings bislang nicht eindeutig geklärt (Lal und Martin, 1980). Der IHT ist die am häufigsten angewandte Untersuchung zur GH-Stimulation (siehe Kapitel 1.5).

Neben der BZ-Veränderung führt auch die Gabe von Aminosäuren, oral oder parenteral verabreicht, zur GH-Stimulation, wobei Aminosäure-Rezeptoren im Hypothalamus (Martin et al., 1978) oder aber auch Plasmavolumensensitive Rezeptoren eingeschaltet sein sollen (Chambers et al., 1976). In der klinischen Diagnostik hat sich die i.v.-Verabreichung von Arginin als relativ zuverlässiger Stimulus erwiesen (von Werder, 1975). Der Prozentsatz subnormaler oder fehlender GH-Antwort bei IHT, Arginin- oder L-Dopa-Test wird mit 10-20 Prozent gesunder Probanden angegeben (Cryer und Daughaday, 1977). Andererseits kommt es nach chronischer Alkoholaufnahme (Matussek, 1984), durch akut erhöhte Glukosespiegel (Reichlin et al., 1975), akut erhöhte freie Fettsäuren (Martin et al., 1978) und Fettsucht (Daughaday, 1981) sowie durch erhöhte exogene und endogene Cortisolspiegel im Blut (Frantz und Rapkin, 1964) zur Abschwächung der induzierten GH-Sekretion, ebenso durch hyperthyreote Stoffwechsellage (Pecile und Olgiati, 1978).

1.2 GH-Stimulationstests bei depressiven Patienten

Nach der Beobachtung von Mueller (1969), daß endogen Depressive einen geringeren GH-Anstieg beim IHT haben als neurotisch Depressive, wurden in der biologisch-psychiatrischen Forschung eine Reihe von HVL-Stimulationstests durchgeführt, die unterschiedliche Ergebnisse erbrachten, was zum Teil auf die angewandten Stimulationen, zum Teil auf unterschiedliche Untersuchungs- und diagnostische Kriterien zurückzuführen ist.

1.2.1 Insulinhypoglykämietest

Beim IHT wurde in der Mehrzahl der Untersuchungen die Feststellung gemacht, daß bei endogen Depressiven (RDC-Kriterien) die GH-Sekretion gegenüber Probanden, bzw. neurotisch-reaktiv Depressiven vermindert war. Nur zum Teil sind die untersuchten Populationen hinsichtlich Alter, Geschlecht und diagnostischer Zuordnung vergleichbar. Nahezu einheitlich wird berichtet, daß sich die verminderte GH-Stimulierbarkeit Depressiver nach Genesung wieder normalisierte. Einige Untersucher machen eine relative Insulinresistenz bei endogen Depressiven für die verminderte GH-Ausschüttung verantwortlich.

Im einzelnen wurden folgende Untersuchungen publiziert: Mueller et al. (1969) haben eine signifikant verminderte GH-Ausschüttung nach IHT bei 6 manisch depressiven und 9 weiteren psychotisch depressiven Patienten im Vergleich zu 5 neurotisch Depressiven gefunden. Sachar et al. (1971) haben eine ähnliche Beobachtung bei 10 depressi-

ven Patienten gegenüber 23 Probanden gemacht. Carroll (1972) beschreibt Untersuchungen mittels IHT an 10 Patienten mit depressivem Syndrom, von denen vier keinen Anstieg von GH zeigten. Nach Genesung war bei 3 der 4 depressiven Patienten GH mittels IHT wieder stimulierbar. 1973 beschreiben Sachar et al. eine deutliche Verminderung des GH-Anstiegs nach IHT bei 8 unipolar depressiven Patienten (7 F, 1 M) im Vergleich zu 9 gesunden, etwa gleichaltrigen Probanden (6 M, 3 F). Dagegen lagen die GH-Werte von 5 depressiven Männern mit Zykllothymie weit über denen gesunder Probanden. In einer weiteren Arbeit (Mendels et al., 1974) wurde publiziert, daß bei 11 depressiven Patienten im Alter von 12-60 Jahren (4 M, 7 F) während der Depression die GH-Sekretion vermindert war. Nach Genesung war die GH-Ausschüttung wieder regulär. Gruen et al. (1975) verglichen die GH-Ausschüttung von 10 unipolar-depressiven und 10 altersgleichen gesunden postmenopausalen Frauen. Dabei fanden sie in der Probandengruppe signifikant höhere Werte als in der Gruppe der Depressiven. Garver et al. (1975) haben 5 nach RDC diagnostizierte unipolar depressive (2 M, 3 F) mit 4 bipolar (2 M, 2 F) depressiven Patienten hinsichtlich der GH-Stimulierbarkeit verglichen. Die unipolar depressiven Patienten hatten im Durchschnitt höhere Werte als Patienten während der Manie bzw. Hypomanie. Allerdings lag das Durchschnittsalter der unipolar Depressiven mit 47,6 Jahren deutlich unter dem der Patienten mit manisch-hypomanischen Episoden (61 Jahre).

Gregoire (1977) hat ebenfalls mittels IHT 10 Patienten während des depressiven Zustands (Hamilton-Summenwert über 30, RDC-Kriterien) und nach Genesung getestet. Fünf der Patienten zeigten während der Depression keinen Anstieg von GH, während fünf sehr gut stimulierten. Nach Genesung wurden diese fünf Nonresponder erneut untersucht und zeigten signifikant höhere Stimulationswerte gegenüber der Voruntersuchung. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Endo et al. (1974) an sechs bipolar und fünf monopolar Depressiven (4 M, 7 F).

Casper et al. (1977) untersuchten 13 depressive und 9 manische Patienten (RDC: Major Depressive Disorder) und verglichen deren GH-Werte mit denen gesunder Probanden. Obwohl eine Signifikanz mittels Varianzanalyse nicht gezeigt werden konnte, waren die GH-Mittelwerte der depressiven und der manischen Patienten deutlich niedriger als diejenigen der Kontrollpersonen.

Koslov et al. (1982) hatten 54 unipolar Depressive, 21 bipolar Depressive und 40 Kontrollpersonen mittels IHT untersucht. Hier wird beschrieben, daß aufgrund einer relativen Insulinresistenz der unipolar depressiven Patienten kein adäquater Blutzuckerabfall erfolgte und somit auch die GH-Stimulation geringer ausfiel. Personen mit inadäquatem BZ-Abfall wurden dann aus der weiteren Berechnung der GH-Stimulation ausgeschlossen. Die GH-Werte der verbliebenen 22 unipolar depressiven Patienten (13 M, 9 F) unterschieden sich nicht von den GH-Stimulationswerten der 20 (16 M, 4 F) Kontrollpersonen. Dagegen fallen die GH-Werte der 11 bipolar (1 F, 10 M) Depressi-

ven dadurch auf, daß sie entweder extrem hoch oder wesentlich tiefer liegen als der Durchschnittswert der Kontrollpersonen.

Czernic und Kleesik (1980) hatten 48 depressive Patientinnen (ICD-Kriterien) untersucht und sie mit 12 früher endogen depressiven Patientinnen unter Lithiumprophylaxe in psychosefreiem Zustand sowie 12 gesunden altersentsprechenden Probandinnen verglichen. Auch anhand dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, daß die endogen Depressiven während der Depression einen signifikant geringeren Glukoseabfall nach Insulin hatten als die reaktiv-neurotischen Patienten und Probanden. Mit der klinischen Besserung nahm auch die Insulinresistenz wieder ab. Des weiteren fiel auf, daß die GH-Stimulationswerte der endogen Depressiven im Verhältnis zu den neurotisch Depressiven während der Depression signifikant niedriger lagen. Nach klinischer Besserung war bei einem Teil der endogen Depressiven das Wachstumshormon wieder stimulierbar.

1.2.2 L-DOPA-Test

Die GH-Stimulation mittels L-Dopa erbrachte in der Mehrzahl keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten- und Kontrollgruppen, die Angaben über erhöhte GH-Sekretionswerte bei bipolar Depressiven sind widersprüchlich.

Sachar et al. hatten 1972 von einer verminderten GH-Stimulation nach L-DOPA bei unipolar depressiven Patienten (RDC-Kriterien) im Vergleich zu Gesunden berichtet.

1976 hatten dieselben Autoren ihre Untersuchungsergebnisse dahingehend relativiert, daß der signifikante Unterschied möglicherweise auch auf eine altersbedingte Verminderung der GH-Stimulation zurückzuführen ist.

Gold et al. hatten (1976) 20 Patienten mit depressivem Syndrom untersucht (RDC: Primary Depressive Disorder). Sie fanden bei 7 bipolar depressiven Patienten einen höheren GH-Anstieg nach L-DOPA als bei 8 unipolar Depressiven und einer Kontrollgruppe von 10 Gesunden. Die GH-Werte der unipolar Depressiven und der Kontrollpersonen unterschieden sich nicht. Die 7 zykllothymen Patienten stimulierten in der depressiven Phase deutlich höher im Vergleich zu 5 Patienten in der Manie, wobei letztere extrem niedere GH-Stimulationswerte hatten.

Mendlewicz et al. (1979) untersuchten 25 unipolar depressive Frauen, davon 15 in der Prä- und 10 in der Postmenopause und 18 mit bipolar verlaufender Depression (diagnostische Kriterien nach Feighner, 1972). Sie fanden keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen, ebensowenig wie Maany et al. (1979) und Mendels et al. (1974).

1.2.3 Apomorphin-Test

Mittels Apomorphin-Test werden keine unterschiedlichen GH-Sekretionen zwischen Depressiven und Gesunden beobachtet, ebensowenig zwischen unipolar und bipolar Depressiven. Als Diagnostikum wurden die RDC-Kriterien angewandt:

Mit dem Apomorphin-Test wurden von Casper et al. (1977) 24 Depressive (13 Frauen und 11 Männer mit Major Depressive Disorder nach RDC) sowie 7 manische Frauen und 3 manische Männer untersucht und mit 21 Probandinnen und 20 Probanden verglichen. Es wurden keine Unterschiede der GH-Sekretion zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen Maany et al. (1979) bei der Untersuchung mit Apomorphin an 8 Patientinnen mit zyklisch verlaufender Depression und 9 Patientinnen während der Depression, bei denen der Depression eine hypomane Nachschwankung folgte.

1.2.4 Amphetamin-Test

In der Mehrzahl der Untersuchungen mit Amphetamin wurden keine unterschiedlichen GH-Stimulationswerte zwischen endogen Depressiven, Kontrollen und Depressiven anderer Diagnosen gefunden.

Checkley und Crammer (1977) haben keine signifikant unterschiedlichen GH-Stimulationswerte nach Methylamphetamin-Gabe bei 10 endogen depressiven Patienten während

der Depression und nach Genesung gefunden. Checkley (1979) hat diese Beobachtung bestätigt, wobei 20 (14 F, 6 M) endogen Depressive und 6 (3 F, 3 M) neurotisch Depressive sowie 8 (5 F, 3 M) Patienten mit organischem Psychosyndrom verglichen wurden. Dagegen fanden Langer et al. (1976) bei endogen Depressiven signifikant geringere GH-Werte gegenüber neurotisch Depressiven (Diagnosen nach ICD).

1.2.5 Clonidin-Test

Die GH-Stimulation nach Clonidin-Gabe war Übereinstimmend bei endogen Depressiven gegenüber Probanden bzw. Depressiven anderer Diagnosen vermindert.

Matussek et al. (1980) haben mit Hilfe des Clonidin-Tests bei endogen Depressiven (Diagnosen nach ICD) eine geringere GH-Stimulation gefunden als bei gesunden Probanden. Dabei wurden 32 (14 M, 18 F) Probanden, 10 (2 M, 8 F) endogen Depressive, 12 (5 M, 7 F) neurotisch depressive, 8 (5 M, 3 F) schizoaffektive und 10 (7 M, 3 F) schizophrene Patienten untersucht. Die GH-Sekretion der endogen Depressiven war deutlich geringer als die der Patienten mit Neurosen und schizoaffektiven Psychosen. Die GH-Sekretion gesunder prämenopausaler Frauen lag über der postmenopausaler Frauen. Zwischen den GH-Werten prämenopausaler Frauen und gesunder Männer gab es keinen Unterschied. Checkley et al. (1981) wiederholten den Clonidin-Test bei 10 endogen depressiven Patienten (RDC-Diagnose) und gesunden Probanden und kamen ebenfalls zu

dem Ergebnis einer signifikant verminderten GH-Ausschüttung bei depressiven Patienten. Siever und Uhde (1982) haben diesen Befund bei 19 Depressiven (RDC-Diagnose) im Vergleich mit 20 Gesunden bestätigt. Charney et al. (1982) haben die GH-Ausschüttung nach Clonidin bei 11 Gesunden und 11 Depressiven vergleichbaren Alters gemessen und bei den Depressiven einen geringeren GH-Anstieg festgestellt.

1.2.6 Desipramin (DMI)-Test

Nachdem bei gesunden männlichen Probanden gezeigt werden konnte, daß DMI zu einer zuverlässigen GH-Stimulation führt, wurde ähnlich dem Insulinhypoglykämie-, L-Dopa-, Apomorphin-, Amphetamin- und Clonidin-Test in einer Patientenuntersuchung der Frage nachgegangen, ob bei endogen depressiven Patienten im Vergleich zu neurotisch depressiven Patienten bzw. gesunden Probanden eine unterschiedliche DMI-bedingte GH-Stimulation vorliegt. Eine Teilauswertung dieser Studie wurde bereits 1980 (Laakmann) publiziert. Hierbei wurde anhand einer kleinen Anzahl von Probanden und Patienten gezeigt, daß die GH-Stimulation bei 6 endogen depressiven Männern im Vergleich zu 6 neurotisch Depressiven und 6 gesunden männlichen Probanden geringer ausfällt.

Ebenso war die GH-Sekretion prämenopausal endogen depressiver Frauen ($n = 6$) im Vergleich zu der gesunder Probandinnen ($n = 6$) geringer, während sich die Stimulationswerte postmenopausaler Probandinnen ($n = 5$) und endogen depressiver Patientinnen ($n = 6$) nicht unter-

schieden. Sawa et al. (1982) bestätigten die Verringerung der GH-Ausschüttung nach DMI 50 mg i.v. bei 13 endogenen Depressiven im Vergleich zu 4 neurotisch Depressiven (Diagnosen nach ICD), wobei die GH-Werte letzterer signifikant über denen gesunder Probanden lagen. Nach Remission war bei den endogenen Depressiven (n = 6) die GH-Ausschüttung deutlich höher als während der Depression.

Nachdem in vorausgegangenen Untersuchungen bei gesunden männlichen Probanden bis 35 Jahre nach Applikation von DMI 75 mg eine zuverlässige GH-Stimulation gezeigt werden konnte (Laakmann et al., 1977), wurde ähnlich den anderen GH-Stimulationstests (IHT-, L-Dopa-, Apomorphin-, Amphetamin- und Clonidin-Test) der Frage nachgegangen, ob bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine unterschiedliche Stimulierbarkeit der GH-Sekretion nach DMI vorliegt. Um bei der Untersuchung geschlechts- und altersspezifische Unterschiede berücksichtigen zu können, wurde zunächst untersucht, ob - ähnlich den Ergebnissen beim IHT- und L-Dopa-Test (Dudl et al., 1973; Meites et al., 1982) - die DMI-bedingte GH-Stimulation von Männern und Frauen unterschiedlich ist und ob sich die GH-Ausschüttung nach DMI mit zunehmendem Alter verringert.

Unter Berücksichtigung der hierbei gefundenen Ergebnisse sollte geklärt werden, ob sich die GH-Sekretion bei depressiven Patienten, diagnostiziert nach ICD und DSM-III, gegenüber gesunden Probanden unterscheidet. Außerdem sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich bei depressiven Patienten, abhängig vom Schweregrad des depressiven Syndroms, die GH-Sekretion nach DMI verändert.

Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse sollen mit den vorliegenden Befunden in der Literatur verglichen werden. Zuletzt soll eine Erörterung der Mechanismen der GH-Sekretion unter besonderer Berücksichtigung des DMI-Tests erfolgen und der Frage nachgegangen werden, auf welche Mechanismen eine gestörte GH-Stimulation bei Depressiven zurückgeführt werden kann, und welche neuroendokrinologisch relevanten Aspekte sich für die Ätiologie depressiver Erkrankungen aus der vorliegenden Untersuchung ergeben können.

2 Material und Methodik

2.1 Untersuchungskollektiv

Es wurde die GH-Sekretion von männlichen und weiblichen Probanden und Patienten im Alter zwischen 18-65 Jahren nach i.m. Applikation von DMI 75 mg untersucht.

Vor Beginn der Untersuchung wurde von allen Probanden und Patienten das informierte Einverständnis entsprechend der Deklarationen von Helsinki (1967) und Tokio (1975) eingeholt. Danach wurden alle Probanden und Patienten einer umfassenden Voruntersuchung unterzogen, welche eine internistische und neurologische Untersuchung, EEG, EKG, Gesamtblutbild, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, Serumkreatinin, Harnstoff, Elektrophorese, Elektrolyte, Blutzucker und Urinstatus beinhalteten.

Bei den Patienten wurden zusätzlich Thorax und Schädel geröntgt.

2.1.1 Probanden

Bei den Probanden handelte sich um gesunde Personen, die am Morgen der Untersuchung nach ausreichend Schlaf, Alkoholabstinenz und Nahrungskarenz in das Labor kamen.

2.1.2 Patienten

Mit dem DMI-Test untersucht wurden stationäre Patienten beiderlei Geschlechts, die bei der Aufnahme depressive Symptomatik boten und bei denen differentialdiagnostisch eine affektive Psychose bzw. eine neurotische oder reaktive

tive Depression diskutiert wurde. Von allen Patienten war eine vollständige psychiatrische Anamnese erhoben worden mit demographischen und anamnestischen Daten wie Geschlecht, Alter, Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung, Anzahl und Verlaufsform der bisher abgrenzbaren Episoden, Dauer der aktuellen Episode, genetische Belastung durch Familienmitglieder 1. und 2. Ordnung und Aufnahmediagnose (ICD-9).

Die depressive Symptomatik wurde am Untersuchungstag mittels Hamilton-Depressions-Skala dokumentiert. Nach Abschluß der Behandlung wurde die Diagnose nach ICD-9 und DSM-III durch einen an der Studie nicht beteiligten, diagnostisch erfahrenen Arzt der Klinik überprüft. Zusätzlich wurden organische Erkrankungen und Auffälligkeiten, das medikamentenfreie Intervall bis zum Tag der Untersuchung sowie die davor verabreichten Psychopharmaka schriftlich fixiert. Als Bedarfsmedikation bis zum Untersuchungszeitpunkt war Chloralhydrat 500-1500 mg zum Schlafen erlaubt.

2.2 Untersuchungsablauf

Der Untersuchungsablauf bei Patienten und Probanden verlief nach denselben äußeren Bedingungen. Die Untersuchung wurde begonnen gegen 8.00 Uhr ($\pm$ 30 min). Patienten und Probanden waren in nüchternem Zustand, lagen während der gesamten Untersuchungsdauer unter Grundumsatzbedingungen im Wachzustand, von Außenreizen abgeschirmt, im Bett. Es wurde ihnen zu Untersuchungsbeginn ein Venenkatheter in eine Kubitalvene gelegt, die wäh-

rend der gesamten Untersuchungszeit von mindestens 3 Stunden über die Kanüle mittels 250 bis maximal 500 ml physiologischer Kochsalzlösung offengehalten wurde. Aus der Kanüle wurden die Blutproben entnommen. Die erste Blutprobe erfolgte unmittelbar nach Legen des venösen Zugangs, danach war eine einstündige Ruhepause zum Ausschalten von Stressfaktoren gegeben. Ein zweiter Ausgangswert wurde unmittelbar vor Applikation von DMI 75 mg i.m. entnommen. Nach Applikation von DMI 75 mg i.m. folgten im Abstand von 30 min bis 120 min die Blutentnahmen. Das gewonnene Blut wurde sofort in Eis abgekühlt, zentrifugiert, das Plasma wurde bei -20 Grad Celcius eingefroren.

2.3 Laborchemische Methoden

Die Bestimmung des Wachstumshormons geschah mittels Radioimmunassaytechnik und Doppelantikörpermethode (Molinatti, 1969) mit handelsüblichen Ria-Kits der Firma CIS-Isotopendienst West.

CIS Human Growth Hormone Radioimmunoassay

(Reproduzierbarkeit (CV):

intra 7.6% $\bar{x}$ 5.2 $\pm$ 0.4 ng/ml,

inter 11.1% $\bar{x}$ 5.3 $\pm$ 0.59 ng/ml.)

Dabei wurde die Standardkurve mittels Dreifach-Werten aufgestellt, die GH-Serumwerte wurden in Doppelbestimmung ermittelt.

Sie sind von allen Patienten und Probanden zu den Meßzeitpunkten -60 min, 0, 30, 60, 90 und 120 min bestimmt worden.

Bei der Auswertung wurden GH-Werte zwischen 0.5 und 5.0 ng/ml als Basalwerte angesehen (v. Werder, 1975).

2.4 Einschluß- und Ausschlußkriterien

Aufgenommen in die Studie wurden alle Probanden und Patienten, bei denen die oben beschriebenen Untersuchungen vollständig durchgeführt wurden. Um die GH-Stimulierbarkeit an einer möglichst homogenen Patientengruppe im Vergleich zu Probanden zu untersuchen, wurden für Patienten folgende Kriterien festgelegt:

Diagnosen:

- monopolar endogene Depression (ICD 296.1)
- bipolar endogene Depression (ICD 296.3)
- neurotische Depression (ICD 300.4)

Die Entlassungsdiagnose mußte von einem an der Auswertung der Untersuchung unbeteiligten, diagnostisch erfahrenen Psychiater anhand der Krankengeschichte überprüft und bestätigt werden. Um das Ergebnis mit anderen Untersuchungen vergleichbar zu gestalten, wurde von einem ebenfalls an der Auswertung unbeteiligten Arzt die Diagnose nach DSM-III anhand der Krankenakte erstellt.

Ausschlüsse:

Somatische Erkrankungen
Schwangerschaft und Wochenbett
Elektrokrampfbehandlung in der Anamnese
Suchterkrankungen
andere psychische Erkrankungen

Medikamentenfreies Intervall:

3 Tage für Antidepressiva
3 Tage für Benzodiazepinderivate
7 Tage für Neuroleptika
14 Tage für Depot-Neuroleptika

2.5 Statistische Auswertung

Einteilung der Gesamtpopulation

Alle untersuchten Probanden und Patienten wurden analog den Empfehlungen von Angst (1983) entsprechend ihrem Lebensalter den zugehörigen Altersdekaden zugeteilt (20 - 30, 31 - 40, 41 - 50 und über 50 Jahre) und getrennt nach Geschlecht ausgewertet.

Die Patienten und Patientinnen wurden nach diagnostischen Kriterien weiter unterteilt und zwar anhand der ICD-Kriterien in Depressive mit affektiver Psychose = endogen Depressive (ICD 296.1/.3) und neurotisch Depressive (ICD 300.4).

Beschreibung der Einzelkurven und Mittelwerte

Zunächst wird eine deskriptive Abhandlung der GH-Einzelwertkurven der Gesamtpopulation vorgenommen und dann die Mittelwertkurven der einzelnen Gruppen beschrieben. Als numerisches Äquivalent der jeweiligen Wachstumshormon-Stimulation im Zeitraum $t = 0 - 120$ min wurde die Fläche unter der GH-Kurve (AUC) anhand der Simpson-Formel (1956) ermittelt.

Berechnung eines Zusammenhangs zwischen GH-Sekretion und Alter

Bei den Probanden wird - getrennt für Männer und Frauen - der Zusammenhang von GH-Ausschüttung (AUC-Wert 0 - 120 min) und Lebensalter (Jahre) berechnet. Dazu wird eine optimale Regressionskurve geschätzt, die zugehörige Produktmomentkorrelation errechnet und auf statistische Signifikanz ($p < 0.05$) überprüft.

Berechnung eines Zusammenhangs zwischen Schweregrad des depressiven Syndroms und der GH-Ausschüttung

Bei den Patienten wird, getrennt nach Männern und Frauen, der Zusammenhang zwischen Ausmaß des depressiven Syndroms, (HAMD-Summenwert, 21 Item-Lösung) und der GH-Sekretion (AUC-Wert 0 - 120 min) ermittelt. Dazu wird eine lineare Regressionsgerade geschätzt, die zugehörige Produktmomentkorrelation errechnet und auf statistische Signifikanz ($p < 0.05$) überprüft.

Vergleich der Mittelwertkurven

Die Mittelwerte der GH-Stimulation bei $t = 60$ min sowie die Mittelwerte der Flächenintegrale der gewonnenen Gruppierungen werden miteinander verglichen.

Auswertung der Analysegruppe (Vergleich Patienten versus Probanden)

Den in die Analysegruppe aufgenommenen Patienten wurde ohne Berücksichtigung ihrer GH-Werte ein geschlechts- und altersvergleichbarer Proband zugeteilt. Die dabei gewonnenen Patienten-Probandenpaare gelten im Vergleich ihrer GH-Werte als feste Einheiten. Als Wert der GH-Sekretion nach DMI wird das Flächenintegral unter der GH-Kurve (0-120 min) verwendet. Da insbesondere bei einem kleinen Teil der Patientinnen vor DMI-Applikation GH-Ausgangswerte über 5.0 ng/ml gefunden wurden und die folgende Hormonsekretion somit nicht als alleiniger Effekt des Verums angesehen werden kann, wurde neben der GH-Sekretion auch die GH-Stimulation nach DMI anhand des GH-Wertes (ng/ml) bei $t = 60$ min vergleichend ausgewertet. Bei der Beurteilung der GH-Sekretion werden alle Patienten der Analysegruppe berücksichtigt, also auch diejenigen, deren Ausgangs-GH-Werte zum Zeitpunkt -60 min oder 0 min über 5 ng/ml lagen. Bei der Bewertung der GH-Stimulation wurden nur Patienten mit GH-Ausgangswerten unter 5 ng/ml eingeschlossen. Zum statistischen Vergleich der GH-Sekretion bzw. -Stimulation zwischen den Patienten- und Probandengruppen wurde der Student-t-Test verwendet.

Ergebnisse

Darstellung des untersuchten Kollektivs:

	Gesamtpopulation n = 168			
	Probanden n = 75		Patienten n = 93	
	Männer n = 46	Frauen n = 29	Männer n = 42	Frauen n = 51
Ausschlüsse:	n = 0	n = 0	n = 14	n = 25
verglichene Populationen:	n = 46	n = 29	n = 28	n = 26

Im Folgenden wird zunächst bei den Probanden und Probandinnen, nach Altersdekaden gestaffelt, die GH-Sekretion nach DMI dargestellt werden, danach die der Patienten und Patientinnen im Vergleich.

3.1 Probanden und Probandinnen

Es wurden insgesamt 75 Probanden und Probandinnen im Alter von 21-65 Jahren hinsichtlich ihrer GH-Sekretion nach DMI 75 mg i.m. untersucht, wobei es sich um 46 männliche und 29 weibliche Personen handelte.

3.1.1 GH-Sekretion nach DMI bei Probanden nach Altersdekaden gestaffelt

Zur Beantwortung der Frage einer eventuellen Altersabhängigkeit der DMI-induzierten GH-Stimulation wurde der Test mit DMI 75 mg i.m. bei insgesamt 46 Probanden ausgewertet (Tab. 1 und 2 im Anhang).

Hierbei handelte es sich um 25 Probanden zwischen 20-30 Jahren, zehn zwischen 31-40 Jahren, sieben zwischen 41-50 Jahren und vier über 51 Jahre.

Einzelwertkurven:

Mit drei Ausnahmen kommt es bei 46 Probanden zur GH-Stimulation: Auch bei den Vorstimulierten ($n = 7$) steigt nach DMI der GH-Wert ebenso wie bei den Nicht-Vorstimulierten ($n = 39$) an, d.h. der DMI-Test war bei 94% positiv. Nur in drei Fällen kommt es zu keiner GH-Stimulation nach DMI. Bei einem dieser Probanden (Alter 29 Jahre) beträgt das GH-Maximum 4.8 ng/ml, bei einem anderen (Alter 41 Jahre) 1.1 ng/ml, beim dritten (Alter 61 Jahre) 2.8 ng/ml.

Mittelwertkurven:

Mit zunehmendem Alter sinkt die mittlere GH-Stimulierbarkeit und zwar sowohl bei den Vorstimulierten als auch bei den Nicht-Vorstimulierten, was anhand der GH-Mittelwerte der verschiedenen Altersdekaden bei $t = 60$ min zu ersehen ist (Abb.1, Tab. 3 im Anhang).

Flächenintegrale:

Die AUC nimmt ebenfalls mit zunehmendem Alter ab, und zwar in gleicher Weise für Vorstimulierte, Nicht-Vorstimulierte und in der Gesamtgruppe. Der optimale Zusammenhang zwischen GH-Stimulation (AUC) und Alter (Lebensjahre) läßt sich in Form einer exponentiell verlaufenden Regressionskurve darstellen,

die durch die Gleichung $Y = A \times X^B$ charakterisiert ist.

Y = AUC- Wert (ng/ml x min)

X = Lebensalter (Jahre)

A = 18448 (Regressionskoeffizient A)

B = -0,85 (Regressionskoeffizient B)

Der für diese Gleichung errechnete Korrelationskoeffizient beträgt 0,377, die Nullhypothese ist bei n = 39 (Nicht-Vorstimulierer) und einem Signifikanzniveau von 5 % abzulehnen. Der Zusammenhang zwischen DMI-induzierter GH-Stimulation und Alter ist statistisch gesichert, die GH-Stimulierbarkeit nimmt mit steigendem Lebensalter ab (Abb. 2).

3.1.2 GH-Sekretion nach DMI bei Probandinnen nach Altersdekaden gestaffelt

Insgesamt wurden 29 Probandinnen im Alter von 21 bis 64 Jahren hinsichtlich ihrer GH-Sekretion nach DMI 75 mg i.m. untersucht: zwölf zwischen 20-30 Jahren, acht zwischen 31-40 Jahren, vier zwischen 41-50 Jahren und fünf Probandinnen über 50 Jahre, wobei die über 50jährigen Probandinnen postmenopausal waren.

Einzelwertkurven:

Sowohl in der Gruppe der Vorstimulierer ($n = 12$) wie der Nicht-Vorstimulierer ($n = 17$) ist gleichermaßen eine unterschiedliche GH-Stimulation in den einzelnen Altersdekaden zu beobachten. Insgesamt kommt es bei 19 (65%) der 29 Probandinnen zu einer GH-Stimulation über 5 ng/ml.

Mittelwertkurven:

Die mittleren GH-Konzentrationen in den vier Altersgruppen lassen keine deutliche Altersabhängigkeit der DMI-bedingten GH-Stimulation erkennen.

In der Gruppe der 31-40jährigen ist die deutlichste und bei den 41-50jährigen die geringste GH-Stimulation zu beobachten. Dies gilt auch, wenn man die Gruppe der über 50jährigen postmenopausalen Probandinnen zum Vergleich heranzieht (Abb. 3, Tab. 4 im Anhang).

Die mittlere GH-Stimulation der 20 - 30jährigen fällt geringer als die der 31 - 40jährigen, jedoch höher als die der 41 - 50jährigen aus.

Flächenintegrale:

Der Vergleich der mittleren AUC in den vier Altersgruppen läßt keine Altersabhängigkeit der GH-Stimulation erkennen (Abb. 3).

Das analog bei den Männern angewandte Verfahren der Regressions- und Korrelationsberechnung läßt allenfalls die Beobachtung eines Trends einer sich im Alter vermin- dernden GH-Stimulation zu. Der für die unter 3.1.1 be- schriebene Regressionskurve errechnete Korrelationskoef- fizient beträgt 0.329, der Zusammenhang von Alter und GH- Sekretion ist bei den untersuchten 19 Probandinnen (Nicht-Vorstimulierer) nicht signifikant.

Bei Probandinnen ist somit eine Altersabhängigkeit der GH-Stimulierbarkeit nach DMI nicht nachweisbar, allen- falls zeichnet sich der Trend einer sich im Alter ver- ringernden GH-Stimulation ab.

3.1.3 Vorstimulierer (Tab. 3 und 4 im Anhang)

Bei 7 von 46 Probanden (15,2%) und 12 von 29 Probandinnen (41%) lagen GH-Ausgangswerte über 5 ng/ml zum Zeitpunkt -60 min bzw. 0 min vor. Probanden mit derart erhöhten Ausgangswerten vor DMI-Gabe werden hier als Vorstimulierer bezeichnet. Keiner dieser Vorstimulierer war älter als 50 Jahre.

3.1.3.1 Probanden

Bei allen männlichen vorstimulierenden Probanden kam es nach DMI erneut zu einem GH-Anstieg, die mittleren GH-Maxima der Vorstimulierer liegen in allen Altersdekaden unter denen der Nicht-Vorstimulierer.

Dagegen differieren die AUC-Werte von Vorstimulierern und Nicht-Vorstimulierern in den Altersgruppen der 20-30 und 31-40jährigen nicht, lediglich in der Gruppe der 41-50jährigen fallen die AUC-Werte der Nicht-Vorstimulierer höher aus.

3.1.3.2 Probandinnen

Bei 4 von 12 Vorstimuliererinnen (33%) folgt nach DMI ein erneuter GH-Anstieg. Die mittlere GH-Sekretion in den verschiedenen Altersgruppen ist im Vergleich mit den Nicht-Vorstimulierern uneinheitlich. Lediglich in der Gruppe der 31-40jährigen Vorstimuliererinnen ist eine deutliche Verminderung des mittleren GH-Maximums gegenüber den Nicht-Vorstimulierern zu sehen.

Auch im Vergleich der AUC-Werte zeigt sich in den verschiedenen Altersdekaden zwischen Vorstimulierern und Nicht-Vorstimulierern kein einheitlich unterschiedliches Verhalten; die Unterschiede sind nicht gravierend. Lediglich bei den 31-40jährigen liegt der mittlere AUC-Wert der Vorstimulierer deutlich unter dem der Nicht-Vorstimulierer.

3.1.4 Vergleich der GH-Sekretion von Probanden und Probandinnen (geschlechtspezifische GH-Sekretion)

Bei 94% der Probanden und dagegen nur 65% der Probandinnen kommt es zu einer GH-Stimulation nach DMI 75 mg i.m. über 5 ng/ml.

Anhand der Mittelwertkurven und Flächenintegrale kann gezeigt werden, daß die Probandinnen im Vergleich zu Probanden eine wesentlich geringere GH-Stimulation aufweisen. Außerdem ist festzustellen, daß bei 41% der Gesamtgruppe der Probandinnen erhöhte Ausgangswerte vorlagen, während dies bei nur 15,2% der Probanden der Fall war.

Zusammenfassung

GH-Sekretion nach DMI bei Probanden und Probandinnen

Bei den Untersuchungen von Probanden beiderlei Geschlechts und unterschiedlichen Alters wird eine signifikante Altersabhängigkeit der GH-Sekretion nach DMI bei männlichen Probanden sichtbar. Bei Probandinnen zeigen die bisher durchgeführten Untersuchungen keine deutliche Altersabhängigkeit.

Der Vergleich der Probanden und Probandinnen erbringt, daß bei Probanden die GH-Stimulation nach DMI insgesamt stärker ausgeprägt ist als bei Probandinnen. Weiter wird deutlich, daß wesentlich mehr Probandinnen von der Gesamtgruppe ($n = 29$) vor Durchführung des DMI-Tests erhöhte GH-Basalwerte haben (12 von 29 = 41.4%) als bei der Gesamtgruppe der Männer (7 von 46 = 15.2%).

Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 42 depressive männliche und 51 depressive weibliche Patienten untersucht. Von den insgesamt 93 Patienten und Patientinnen erfüllten 54 (28 Männer und 26 Frauen) die Einschlusskriterien für die Zuordnung in die Analysegruppe (Tab. 5 und 6 im Anhang).

Bei 39 Patienten (14 Männer, 25 Frauen) lagen verschiedene Gründe vor (Tab. 7 und 8 im Anhang), die zum Ausschluss aus der Analysegruppe führten; es handelte sich hierbei um Patienten, die an einer somatischen oder Suchterkrankung litten, mit Elektrokrampf oder medikamentös vorbehandelt waren oder bei denen keine genügende diagnostische Sicherheit zur Zuteilung in die Analysegruppe vorlag. Wegen der Inhomogenität und der geringen Fallzahl der Patienten pro Ausschlussgrund ist eventuell eine allgemeine Aussage für diese Patienten hinsichtlich ihrer GH-Sekretion fragwürdig. Die GH-Stimulation dieser Gruppe ist aus Abbildung 4 zu ersehen.

3.2.1 Schweregrad der depressiven Erkrankung (Hamilton-Depressions-Skala, HAMD) und GH-Sekretion

Bei den insgesamt 54 Patienten, die die Einschlusskriterien für die Analysestichprobe erfüllten, soll - getrennt nach Männern und Frauen - ohne Berücksichtigung der Zuteilung in verschiedene Diagnosegruppen der Frage nachgegangen werden, ob und wie weit die GH-Sekretion (AUC-Wert) vom Schweregrad des depressiven Syndroms (Summenwert in der Hamilton-Depressions-Skala) abhängt. Wie in der Abbildung 5 dargestellt, verteilt sich bei beiden Patientengruppen die DMI-bedingte GH-Stimulation gemessen anhand der Flächenintegrale ($\bar{x} \pm \text{SE}$; ng/ml $\times$ 120 min) sowie der GH-Werte nach DMI 75 mg i.m. zum Zeitpunkt $t = 60$ min (ng/ml) ohne Beziehung zum Schweregrad des depressiven Syndroms.

Die Berechnung der linearen Korrelation zwischen HAMD-Wert und Flächenintegral ergibt bei den Patienten ($n = 28$) einen Wert von -0.17 und bei den Patientinnen ($n = 26$) von -0.32 , so daß keine Abhängigkeit der beiden Parameter vorliegt.

Es kann somit gesagt werden, daß zwischen dem Schweregrad des depressiven Syndroms und der GH-Sekretion nach DMI 75 mg i.m. keine statistisch gesicherte Korrelation besteht.

Auffällig ist, daß bei den Patienten zum Teil wesentlich höhere Flächenintegrale und GH-Werte ($t = 60$ min) ermittelt werden als bei den Patientinnen.

3.2.2 GH-Sekretion nach DMI bei depressiven Patienten (aufgeteilt nach Diagnosen) im Vergleich zu Probanden

Die Gesamtgruppe der Patienten besteht aus 28 Patienten und 26 Patientinnen. Die diagnostische Aufteilung dieser Patienten nach ICD und DSM-III wird im Folgenden tabellarisch wiedergegeben (Tab. 9 und 10).

Tabelle 10

Diagnose Patientinnen

ICD		DSM-III	
296 <u>Affektive Psychosen</u>		<u>Affektive Störungen</u>	
296.1 Endogene Depression, bisher nur monopolar	n = 20	Typische (Major) depressive Störung	
		296.23 Ersterkrankung mit Melancholie	n = 2
		296.24 Ersterkrankung, psychotisch	n = 3
		296.32 rezidivierend, ohne Melancholie	n = 2
		296.33 rezidivierend, mit Melancholie	n = 8
		296.34 rezidivierend, psychotisch	n = 5
296.3 Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose	n = 4	Bipolare Störung	
		296.52 rezidivierend, ohne Melancholie	n = 1
		296.53 rezidivierend, mit Melancholie	n = 1
		296.54 rezidivierend, psychotisch	n = 2
300 <u>Neurosen</u>			
300.4 Neurotische Depression	n = 2	309.00 Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung	n = 2

3.2.2.1 Monopolar endogen depressive Patienten (ICD 296.1)

Es wurden insgesamt elf monopolar depressive Patienten (ICD 296.1, Alter 44.5 Jahre) mit DMI 75 mg i.m. untersucht und hinsichtlich der GH-Sekretion nach DMI mit altersentsprechenden Probanden (Alter 44.1 Jahre) verglichen (Abb. 6)

Einzelwertkurven:

Vor Applikation von DMI lagen die GH-Werte bei allen elf monopolar endogen depressiven Patienten unter 5.0 ng/ml. Nach Gabe von DMI wurden bei den Patienten unterschiedliche GH-Konzentrationen gemessen. Bei sechs der monopolar depressiven Patienten blieb die GH-Konzentration während des gesamten Untersuchungszeitraums unter 5.0 ng/ml. Bei den anderen fünf Patienten kam es zu einer DMI-bedingten GH-Stimulation von 6.0 bis 26.3 ng/ml.

Die GH-Werte der altersgematchten Probanden lagen vor Durchführung des DMI-Tests ($t = -60$ und 0 min) ebenfalls unter 5.0 ng/ml.

Nach Gabe von DMI kam es bei zehn Probanden zu einer GH-Stimulation (zwischen 7.0 und 25.6 ng/ml), so daß schon in den Einzelwertvergleichen bei den Patienten eine geringere GH-Stimulation als bei den Probanden deutlich wird.

Mittelwertkurven:

Die mittlere GH-Ausschüttung liegt bei den monopolar endogen depressiven Patienten bei einem Maximum von 6.6 ± 2.2 ng/ml (bei $t = 60$ min), wohingegen die mittlere GH-Stimulation bei gleichaltrigen Probanden bei einem Maximum von 14.4 ± 2.2 ng/ml liegt.

Flächenintegrale:

Die AUC der monopolar endogen depressiven Patienten (432.8 ± 118.5 ng/ml x 120 min) ist wesentlich geringer als die AUC der gesunden Probanden (893.3 ± 150.5 ng/ml x 120 min).

(Statistischer Vergleich s. Kapitel 3.3).

Sowohl anhand der GH-Einzelwerte, als auch der Mittelwerte und der Flächenintegrale wird bei den monopolar endogen depressiven Patienten (ICD 296.1) im Vergleich zu altersentsprechenden Probanden eine geringere GH-Sekretion nach DMI deutlich.

3.2.2.2 Bipolar endogen depressive Patienten (ICD 296.3)

Es wurden insgesamt fünf bipolar endogen depressive Patienten (ICD 296.3) (Alter 36.8 Jahre) mit dem DMI-Test untersucht und hinsichtlich ihrer GH-Sekretion mit altersentsprechenden Probanden (Alter 34.4 Jahre) verglichen (Abb. 7)

Einzelwertkurven:

Die GH-Ausgangswerte vor Gabe von DMI aller fünf bipolar depressiven Patienten liegen unter 5.0 ng/ml. Nach Gabe von DMI zeigen drei Patienten keine Veränderung der GH-Konzentration während des gesamten Untersuchungszeitraums. Bei einem kommt es zur Stimulation auf 5.6 ng/ml (bei $t = 60$ min), bei einem anderen bis 30.0 ng/ml. In der Gruppe der gesunden Probanden ($n = 5$) liegen ebenfalls vor Gabe von DMI alle GH-Konzentrationen unter 5.0 ng/ml. Nach DMI zeigen vier Probanden eine GH-Stimulation zwischen 11.1 und 31.6 ng/ml.

Mittelwertkurven:

Bei den bipolar endogen depressiven Patienten zeigt sich eine mittlere GH-Konzentration von 7.9 ± 5.6 ng/ml (bei $t = 60$ min) und bei gesunden Probanden von 14.8 ± 4.5 ng/ml.

Flächenintegrale:

Die AUC von bipolar endogen depressiven Patienten (564.8 ± 404.7 ng/ml x 120 min) ist wesentlich geringer als die AUC von altersvergleichbaren Probanden (1034.6 ± 418.1 ng/ml x 120 min).

(Statistischer Vergleich s. Kapitel 3.3).

Auch die bipolar endogen depressiven Patienten (ICD 296.3) zeigen im Vergleich zu altersentsprechenden Probanden eine deutlich geringere GH-Sekretion nach DMI.

3.2.2.3 Neurotisch depressive Patienten (ICD 300.4)

Es wurden insgesamt zwölf neurotisch depressive Patienten (ICD 300.4, 29.5 Jahre) in die Untersuchung aufgenommen und in ihrer GH-Sekretion nach DMI mit Probanden (29.2 Jahre) verglichen (Abb. 8).

Einzelwertkurven:

Mit einer Ausnahme (Patient 31: 17,8 ng/ml bei $t = 0$ min) hatten alle neurotisch Depressiven vor Gabe von DMI GH-Konzentrationen unter 5.0 ng/ml.

Mit einer Ausnahme kommt es nach Gabe von DMI bei allen neurotisch depressiven Patienten zu einer deutlichen GH-Stimulation mit Maximalwerten von 7.2 bis 60.0 ng/ml (bei $t = 60$ min).

Auch in der Gruppe der gesunden Probanden kommt es bei einem vor Gabe von DMI zu einem GH-Wert von 9.2 ng/ml ($t = -60$ min), alle anderen haben GH-Konzentrationen unter 5.0 ng/ml.

Nach DMI haben die Probanden mit zwei Ausnahmen, eine deutliche GH-Stimulation mit Maximalwerten bis zu 30.0 ng/ml.

Mittelwertkurven:

Bei den neurotisch depressiven Patienten liegt die maximale GH-Stimulation bei einem Wert von 23.7 ± 4.6 ng/ml (bei $t = 60$ min), bei der Probandengruppe bei 18.8 ± 2.8 ng/ml (bei $t = 60$ min).

Flächenintegrale:

Die AUC der neurotisch depressiven Patienten (1559.2 ± 278.8 ng/ml x 120 min) und die AUC der Probanden (1433.9 ± 212.3 ng/ml x 120 min) sind vergleichbar. (Statistischer Vergleich s. Kapitel 3.3).

Die GH-Stimulation nach DMI von neurotisch depressiven männlichen Patienten (ICD 300.4) ist im Vergleich zu einer altersentsprechenden Probandengruppe gleich bzw. teils sogar stärker ausgeprägt.

3.2.2.4 Monopolar endogen depressive Patientinnen (ICD 296.1)

Bei den 20 monopolar endogen depressiven Patientinnen handelt es sich um 15 in der Prämenopause und fünf in der Postmenopause (Über 50 Jahre). Die Gruppe der Prämenopausalen hatte ein Durchschnittsalter von 39.0 Jahren, die Vergleichsgruppe der Probandinnen von 33.6 Jahren. Die postmenopausalen Patientinnen waren durchschnittlich 60.8 Jahre, die Vergleichsgruppe der Probandinnen 57.0 Jahre alt.

Prämenopausale monopolar endogen depressive Patientinnen (ICD 296.1) (Abb. 9)

Einzelwertkurven:

Bei drei der 15 prämenopausalen endogen depressiven Patientinnen lagen vor Gabe von DMI die GH-Werte über 5.0 ng/ml. Fünf haben eine GH-Stimulation zwischen 5.8 und 10.0 ng/ml. Bei 5 der gesunden Probandinnen lag vor Gabe von DMI eine GH-Konzentration über 5.0 ng/ml vor, im weiteren Verlauf kommt es bei acht zu einer GH-Stimulation zwischen 5.1 und 14.1 ng/ml.

Mittelwertkurven:

Bei den endogen depressiven Patientinnen blieb während des gesamten Untersuchungszeitraums die GH-Konzentration unter 5.0 ng/ml, sie erreichte zum Zeitpunkt $t = 60 \text{ min}$ einen maximalen Wert von $4.1 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$.

Die Gruppe der Probandinnen hat eine DMI-bedingte GH-Stimulation von $6.1 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$ (bei $t = 60 \text{ min}$).

Flächenintegrale:

Die AUC der monopolar endogen depressiven Patientinnen (407.7 ± 86.3 ng/ml x 120 min) und die AUC der Probandinnen (467.9 ± 65.3 ng/ml x 120 min) differieren nur geringfügig.

(Statistischer Vergleich s. Kapitel 3.3)

Die GH-Sekretion nach DMI bei den prämenopausalen endogen depressiven Patientinnen ist im Vergleich zu den Probandinnen geringeren. Dieser Unterschied ist aber nicht so deutlich wie bei den endogen depressiven Patienten im Vergleich zu der Probandengruppe.

Postmenopausale monopolar endogen depressive Patientinnen (ICD 296.1) (Abb. 10)

Die GH-Konzentrationen der fünf postmenopausal endogenen Patientinnen (ICD 296.1, Alter 60.8 Jahre) und den altersentsprechenden Probandinnen (Alter 57.0 Jahre) liegen vor DMI-Gabe unter 5.0 ng/ml.

Einzelwertkurven:

Bei zwei monopolar endogen depressiven Patientinnen kommt es nach DMI zu einer geringfügigen GH-Stimulation auf 5.3 bzw. 7.3 ng/ml, drei Patientinnen zeigen keine Beeinflussung der GH-Konzentration während des Untersuchungszeitraums.

Bei der Gruppe der Probandinnen liegt die GH-Konzentration vor Gabe von DMI unter 5.0 ng/ml, danach kommt es bei zwei zu einer leichten GH-Stimulation zwischen 5.3 und 8.9 ng/ml.

Mittelwertkurven:

Es zeigt sich bei den postmenopausalen monopolar endogen depressiven Patientinnen nach Gabe von DMI eine maximale GH-Konzentration von 3.1 ± 1.3 ng/ml (bei $t = 60$ min). Demgegenüber liegt der Wert der Probandinnen bei 5.3 ± 1.0 ng/ml (bei $t = 60$ min).

Flächenintegrale:

Die AUC der Patientinnen (183.4 ± 61.6 ng/ml x 120 min) liegt unter der AUC der Probandinnen (384.4 ± 72.4 ng/ml x 120 min).

Die GH-Sekretion der postmenopausalen monopolar endogen depressiven Patientinnen zeigt im Vergleich zu den Probandinnen ebenfalls eine geringere GH-Sekretion.

3.2.2.5 Bipolar endogen depressive Patientinnen (ICD 296.3) (Abb. 11)

Bei insgesamt vier bipolar endogen depressiven Patientinnen waren drei in der Prä- (Alter 38.7 Jahre) und eine in der Postmenopause (Alter 53 Jahre). Es konnten drei Probandinnen der Prämenopause (Alter 30.0 Jahre) zugeordnet werden. Die Patientin in der Postmenopause ist ohne altersentsprechendes Pendant einer Probandin und wird separat dargestellt.

Einzelwertkurven:

Vor Gabe von DMI 75 mg i.m. lag die GH-Konzentration der prämenopausalen bipolar endogen depressiven Patientinnen unter 5.0 ng/ml. In der Probandinnenvergleichsgruppe

(Alter 30 Jahre) hatte vor Gabe von DMI eine Probandin eine GH-Konzentration unter 5.0 ng/ml, nach DMI stieg die Konzentration bei einer Probandin deutlich auf 30.0 ng/ml, bei den anderen beiden nur geringfügig an. Die postmenopausale Patientin hat während des gesamten Untersuchungszeitraums GH-Werte unter 5.0 ng/ml.

Mittelwertkurven:

Bei den bipolar endogen depressiven Patientinnen wird ein Wert von 2.7 ± 0.6 ng/ml und bei der Vergleichsgruppe von 11.8 ± 9.1 ng/ml (bei $t = 60$ min) ermittelt.

Flächenintegrale:

Die AUC der Patientinnen (396.8 ± 146.1 ng/ml x 120 min) liegt deutlich unter der AUC der Probandinnen (796.7 ± 516.4 ng/ml x 120 min).

Auch die bipolar endogen depressiven Patientinnen zeigen im Vergleich zu den Probandinnen eine geringere GH-Sekretion nach DMI.

3.2.2.6 Neurotisch depressive Patientinnen (ICD 300.4) (Abb. 12)

Zwei der untersuchten Patientinnen (Alter 32.0 Jahre) hatten die Diagnose einer neurotischen Depression (ICD 300.4). Deren GH-Sekretion wurde mit der von zwei Probandinnen (Alter 27.0 Jahre) verglichen. Wegen der kleinen Fallzahl entfallen die Mittelwertvergleiche.

Einzelwertkurven:

Vor Gabe von DMI liegen die Werte der neurotisch depressiven Patientinnen bei 5.3 ng/ml bzw. 9.1 ng/ml. Danach erreicht eine Patientin eine deutliche Stimulation mit einem Maximum von 23.3 ng/ml (bei $t = 90$ min).

Eine der Probandinnen (Alter 27.0 Jahre) hat vor Gabe von DMI erhöhte GH-Werte (26.5 ng/ml bei $t = -60$ min). Diese Probandin zeigt nach DMI eine GH-Stimulation mit einem Maximum von 12.1 ng/ml (bei $t = 60$ min). Die andere Probandin hatte zum Zeitpunkt $t = 0$ min ebenfalls einen erhöhten GH-Wert von 10.8 ng/ml und zeigte im weiteren Verlauf keine deutliche GH-Stimulation (5.4 ng/ml bei $t = 60$ min).

Zusammenfassung des Vergleichs der GH-Sekretion von depressiven Patienten und Probanden

Sowohl in der Gruppe der monopolar endogen depressiven Patienten (296.1), als auch in der der bipolar endogen depressiven Patienten (296.3) liegt im Vergleich zu altersentsprechenden Probanden eine deutlich geringere GH-Sekretion nach DMI vor.

Dagegen haben neurotisch depressive Patienten (300.4) im Vergleich zu altersentsprechenden Probanden eine gleich gute GH-Sekretion nach DMI.

Auch bei den Patientinnen wird in der Gruppe der monopolar und bipolar endogen Depressiven (ICD 296.1/3) eine geringere GH-Sekretion nach DMI im Vergleich zu altersentsprechenden Probandinnen gesehen.

Die Unterschiede sind hier nicht so deutlich wie bei den Männern ausgeprägt. In diesem Zusammenhang scheint die in der Probandenuntersuchung gemachte Beobachtung von Bedeutung, daß die GH-Sekretion der Probandinnen im Vergleich zu den Probanden wesentlich geringer ist. Hinzukommt, daß eine wesentlich größere Anzahl von Probandinnen vor Gabe von DMI eine erhöhte GH-Konzentration aufweist.

Weder bei den Patienten noch den Patientinnen ist zwischen der Gruppe der monopolar und bipolar endogen Depressiven die GH-Stimulation deutlich unterschiedlich. Daher scheint es gerechtfertigt, bei einem Gruppenvergleich der Patienten mit Probanden die monopolar und bipolar endogen depressiven Patienten und Patientinnen jeweils zu einer Gruppe zusammenzufassen und mit der entsprechenden Probandengruppe hinsichtlich ihrer GH-Sekretion bzw. -Stimulation zu vergleichen.

Der Gruppenvergleich der Patienten mit den Probanden hinsichtlich der GH-Sekretion kann gleichzeitig für die Diagnosen nach ICD und DSM-III erfolgen, da alle monopolar und bipolar endogen Depressiven nach ICD-Kriterien nach DSM-III die Diagnose einer Typischen (Major) Depression (296.) hatten.

Eine weitere Unterteilung der Patienten nach DSM-III in Untergruppen ergibt pro Untergruppe relativ kleine Patientenzahlen, so daß für diese eine allgemeine Aussage zur GH-Sekretion bzw. -Stimulation nicht sinnvoll erscheint.

3.3 Gruppenvergleich der GH-Sekretion nach DMI und der DMI-bedingten GH-Stimulation bei Patienten und Probanden

Im folgenden wird das Ergebnis des Gruppenvergleichs zwischen Patienten und Probanden hinsichtlich ihrer G H-S e k r e t i o n nach DMI und der DMI-bedingten G H-S t i m u l a t i o n getrennt wiedergegeben.

Wie bereits beschrieben, werden bei dieser Auswertung die monopolar und bipolar endogen depressiven Patienten und Patientinnen jeweils in eine Gruppe zusammengefaßt und mit der Gruppe der altersentsprechenden Probanden und Probandinnen hinsichtlich ihrer GH-Sekretion bzw. -Stimulation nach DMI verglichen.

Beim Vergleich der G H-S e k r e t i o n werden die GH-Flächenintegrale (AUC 0 - 120 min) berücksichtigt und alle Patienten der Analysegruppe ausgewertet, einschließlich der Vorstimulierer unter Patienten und Probanden mit GH-Ausgangswerten vor DMI-Gabe GH-Werte über 5.0 ng/ml vor Gabe von DMI.

Beim Vergleich der DMI-bedingten G H-S t i m u l a t i o n der Patienten und Probanden wird die GH-Konzentration 60 min nach Gabe von DMI herangezogen. In diese Auswertung werden lediglich die Patienten der Analysegruppe mit einbezogen, deren GH-Werte vor Gabe von DMI 5.0 ng/ml nicht überschritten. Dies war bei insgesamt 27 Patienten und 21 Patientinnen der Fall.

3.3.1 G H- S e k r e t i o n nach DMI bei Patienten und Probanden

Die Gesamtgruppe der endogen Depressiven ($n = 16$) setzt sich aus elf monopolar endogen depressiven (ICD 296.1) und fünf bipolar endogen depressiven (ICD 296.3) Patienten zusammen.

Nach DSM-III litten diese unter einer Typischen (Major) Depression, so daß der Gruppenvergleich für beide Diagnoseverfahren gleichzeitig durchgeführt werden kann. Die mittlere GH-Sekretion der Patienten nach Gabe von DMI liegt mit $474.0 \pm 142.6 \text{ ng/ml} \times 120 \text{ min}$ **statistisch signifikant** ($p = 0.05$) unter der der Vergleichsgruppe gesunder Probanden mit einer mittleren GH-Sekretion von $937.5 \pm 158.9 \text{ ng/ml} \times 120 \text{ min}$.

Bei den neurotisch depressiven Patienten ($n = 12$) (ICD 300.4 bzw. DSM-III 300.40 und 309.00) beträgt 60 min nach Gabe von DMI das mittlere GH-Flächenintegral $1559.2 \pm 278.8 \text{ ng/ml}$. Es ist vergleichbar mit dem der altersentsprechenden Probanden ($1433.9 \pm 212.3 \text{ ng/ml}$) und unterscheidet sich davon **nicht signifikant**.

3.3.2 G H- S e k r e t i o n nach DMI bei Patientinnen und Probandinnen

Die Gesamtgruppe der endogen depressiven Patientinnen ($n = 24$) setzt sich aus 20 monopolar endogen depressiven (ICD 296.1) und 4 bipolar endogen depressiven (ICD 296.3) Patientinnen zusammen. Bei allen Patientinnen wurde nach DSM-III die Diagnose einer Typischen (Major) Depression gestellt.

Das GH-Flächenintegral dieser Gruppe beträgt 488.3 ± 91.9 ng/ml x 120 min, das der Vergleichsgruppe gesunder Probandinnen ($n = 23$) 671.1 ± 86.8 ng/ml x 120 min. Es zeigt sich somit im Vergleich zu den Probandinnen eine geringere GH-Sekretion. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Zusammenfassung

Bei den endogen depressiven Patienten und Patientinnen kommt es im Vergleich der GH-Sekretion anhand der Flächenintegrale mit der altersentsprechender Probanden zu einer geringeren GH-Sekretion, wobei lediglich der Unterschied zwischen den Patienten und Probanden signifikant ist.

3.3.3 DMI-induzierte G H- S t i m u l a t i o n bei Patienten und Probanden

Beim Vergleich der DMI-bedingten GH-Stimulation 60 min nach Gabe von DMI wurde die Gesamtgruppe der Patienten berücksichtigt, da in keinem Falle eine GH-Sekretion größer als 5.0 ng/ml zu den Zeitpunkten $t = -60$ min und 0 min vorlag.

Bei den endogen depressiven Patienten (ICD 296.1/3, $n = 16$) kommt es 60 min nach Gabe von DMI zu einer mittleren GH-Stimulation von 7.0 ± 2.2 ng/ml; die der altersentsprechenden Probanden lag bei 14.5 ± 2.0 ng/ml. Die DMI-bedingte GH-Stimulation bei depressiven Patienten ist **signifikant geringer** ($p = 0.05$) als bei der altersentsprechenden Probandengruppe.

Bei der Gruppe der neurotisch depressiven Patienten (ICD 300.4, $n = 11$) wird eine mittlere GH-Stimulation nach DMI von 25.2 ± 4.8 ng/ml errechnet, die geringfügig, aber nicht signifikant höher ist als die GH-Stimulation der Probandengruppe (20.0 ± 2.7 ng/ml).

3.3.4 DMI-induzierte G H- S t i m u l a t i o n bei Patientinnen und Probandinnen

Beim Vergleich der DMI-bedingten GH-Stimulation 60 min nach Gabe von DMI bei endogen depressiven Patientinnen (ICD 296.1/3) und Probandinnen konnten 21 Patientinnen der Analysegruppe berücksichtigt werden. Drei Patientinnen wurden bei dieser Auswertung wegen erhöhter Basal- ausgangswerte aus der Analysegruppe ausgeschlossen.

Bei den endogen depressiven Patientinnen wird 60 min nach Gabe von DMI eine GH-Konzentration von 3.6 ± 0.7 ng/ml errechnet, bei den altersentsprechenden Probandinnen 7.3 ± 1.7 ng/ml. Der Wert ist **signifikant** ($p = 0.05$) größer ist als der der Patientinnen.

Zusammenfassung

Beim Vergleich der DMI-bedingten GH-Stimulation zwischen endogen depressiven Patienten und Patientinnen zeigt sich eine für beide Gruppen **signifikant geringere DMI-bedingte GH-Stimulation** gegenüber der altersentsprechenden Probandengruppe. Ein derartiger Unterschied wird bei der Gruppe der neurotisch depressiven Patienten im Vergleich zu der Probandengruppe nicht deutlich.

Somit kann festgehalten werden, daß in vorliegender Untersuchung endogen depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikant geringere DMI-bedingte GH-Stimulation zeigen, nicht aber neurotisch depressive Patienten.

Diskussion

Zunächst werden die Ergebnisse der GH-Sekretion und -Stimulation der Probandengruppe nach DMI 75 mg i.m. erörtert. Unter Berücksichtigung der dabei gewonnenen Erkenntnisse soll das Hauptgewicht der Darstellung und Erörterung auf die Ergebnisse der Patientenuntersuchungen gelegt werden. Dabei werden die GH-Werte der verschiedenen diagnostischen Gruppierungen mit denen der Probanden verglichen.

4.1 Probandenuntersuchungen

30-90 min nach Applikation von DMI 75 mg i.m. wurde bei etwa 84% der untersuchten Probanden eine zuverlässige GH-Stimulation gefunden. An dem substanzspezifischen Effekt auf die GH-Sekretion durch DMI besteht kein Zweifel, nachdem bereits in Voruntersuchungen die Reproduzierbarkeit (Laakmann, 1980) und Dosisabhängigkeit der DMI-bedingten GH-Stimulation nachgewiesen wurde (Laakmann et al., 1985). Die GH-Stimulation nach DMI ist primär auf die NA- und weniger auf die 5-HT-Wiederaufnahme-hemmende Wirkung von DMI zurückzuführen und wird stimulierend über Alpha-2-Rezeptoren beeinflusst, wie aufgrund von weiteren Untersuchungen mit DMI nach zusätzlicher Gabe von Rezeptorblockern und -Agonisten nachgewiesen wurde (Laakmann et al., in Druck).

Das GH-Maximum nach i.m. Applikation von DMI wird in der Regel nach 60 min, nach p.o. Gabe nach 120 min erreicht (Laakmann et al., 1977).

Der Anteil subnormaler oder fehlender GH-Stimulation nach DMI bei Probanden ist mit 16% durchaus vergleichbar der GH-Stimulation mittels IHT-, Arginin- und L-Dopa-Test, bei denen in der Regel 10-20% falsch-negative Ergebnisse beschrieben sind (Cryer and Daughaday, 1977).

Dabei ist allerdings von besonderer Bedeutung, daß es in der vorliegenden Untersuchung bei nahezu allen männlichen Probanden (94%) und dagegen bei nur 65% der weiblichen Probanden zu einer zuverlässigen GH-Stimulation nach DMI 75 mg i.m. kam, wobei die mittleren GH-Stimulationswerte der Frauen auch im Altersvergleich deutlich unter denen der männlichen Probanden lagen. Diese Beobachtung einer bei Frauen reduzierten GH-Stimulation wurde auch beim Apomorphin-Test gemacht (Ettigi et al., 1975). Bei weiteren Untersuchungen mit DMI (Meesters et al., 1984) wurden zwar ebenfalls etwas geringere GH-Stimulationsmittelwerte nach DMI gefunden, die jedoch gegenüber männlichen Probanden nicht signifikant erniedrigt waren. Letztlich muß offenbleiben, wodurch diese unterschiedliche Stimulierbarkeit bedingt ist. Die Literatur über derartige geschlechtsspezifische Unterschiede ist uneinheitlich. So gilt die Zunahme der GH-Sekretion beim Arginin-Test nach Applikation von Östrogen als gesichert (Merimee und Fineberg, 1971). Beim IHT mit einem adäquaten Blutzuckerabfall von mindestens 40mg% war weder die GH-Stimulation von Frauen und Männern, noch die bei Frauen während verschiedener Zyklustage unterschiedlich (Merimee, 1971). Matussek et al. (1984)

berichten von einer optimalen GH-Stimulierbarkeit durch Clonidin zum Ovulationszeitpunkt. Dagegen soll perimenstruell die GH-Stimulierbarkeit vermindert sein.

Es wird zu untersuchen sein, ob es zyklusabhängige Veränderungen der GH-Stimulation beim DMI-Test gibt.

Bei den Probandinnen fällt neben der generell geringeren Stimulierbarkeit in dieser Untersuchung ein hoher Anteil von Vorstimuliererinnen (41%) gegenüber den männlichen Probanden (14%) auf. Dafür ist möglicherweise eine erhöhte Empfindlichkeit der Probandinnen gegenüber der Streßsituation zu Beginn der Untersuchung verantwortlich zu machen.

In ähnlichen Untersuchungen wurde eine derartige Beobachtung erhöhter GH-Basalausgangswerte (über 5ng/ml) vornehmlich bei Frauen gemacht, so z.B. von Frantz und Rapkin (1965), ebenso von Matussek et al. (1984).

Letztere nehmen ein labileres Gleichgewicht der GH-Regulation bei Frauen an, insbesondere während der Menstruation, während Frantz und Rapkin die Erhöhung der Basalwerte als eine den Frauen eigene gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber schon geringen körperlichen Belastungen interpretieren.

Die in dieser Untersuchung erhöhten GH-Basalausgangswerte bei Frauen könnten möglicherweise die Stimulierbarkeit durch DMI abschwächen. Ein derartiger Zusammenhang ist jedoch nur eindeutig erkennbar bei den Frauen in der Gruppe der 31-40jährigen.

Bei den hier untersuchten männlichen Probanden mit erhöhten GH-Basalwerten erfolgt nach DMI zwar noch eine deutliche GH-Stimulation, die aber innerhalb der einzelnen Altersgruppen niedriger, z.T. sogar deutlich niedriger, ausfällt als bei den Nicht-Vorstimulierten.

Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß es über einen von Abrams et al. (1971) beschriebenen negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer abgeschwächten GH-Stimulation bei vorbestehend erhöhten GH-Werten kommt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden statistische Berechnungen über GH-Anstiege (Maxima) für Vorstimulierten und Nicht-Vorstimulierten separat ausgewertet. Dies scheint von Bedeutung zum einen, um unspezifische Einflüsse wie z.B. Streß oder episodische Hormonausschüttungen von spezifischen Einflüssen wie z.B. Medikamenteneffekten klarer abgrenzen zu können, zum anderen, um eine Abschwächung der GH-Stimulation durch vorbestehend erhöhte Basalwerte auszuschließen.

Da in der vorliegenden Untersuchung ein Unterschied zwischen Vorstimulierten und Nicht-Vorstimulierten anhand der AUCs nicht deutlich wird, scheint es vertretbar, bei statistischen Berechnungen über die Flächenwerte (AUC) einzelne Vorstimulierten in den Analysegruppen zu belassen. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß es sich dann nicht um eine Stimulation durch das Verum allein, sondern eine Summation aus unspezifischer GH-Ausschüttung und DMI-bedingter GH-Stimulation handelt.

Neben der geschlechtsspezifisch unterschiedlichen GH-Sekretion wurde in der vorliegenden Arbeit die altersabhängige Veränderung der DMI-bedingten GH-Stimulation untersucht und bei den männlichen Probanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Lebensalter und GH-Stimulation gefunden, wobei mit steigendem Lebensalter die GH-Stimulierbarkeit abnimmt.

Bei den weiblichen Probanden ist die Altersabhängigkeit nicht signifikant, jedoch zeigt sich auch hier der Trend einer Abnahme der GH-Stimulierbarkeit im Alter. Die oben bereits beschriebene, allgemein etwas geringere GH-Stimulierbarkeit der Frauen mag altersbedingte Differenzen nivellieren.

Die in dieser Arbeit bei Probanden nachgewiesene altersbedingte Abschwächung der GH-Sekretion und -Stimulierbarkeit wurde in der Mehrzahl entsprechender Untersuchungen gefunden. So sind Häufigkeit und Quantität der episodischen GH-Ausschüttung im Alter vermindert (Carlson, 1972; Finkelstein et al., 1972). Die GH-Stimulierbarkeit mittels L-Dopa (Bazarre et al. 1976), IHT (Laron et al., 1970) und Arginin (Ettigi et al., 1975; Dudl et al., 1973) nimmt ebenfalls mit steigendem Alter ab.

Für die vorliegende Untersuchung bedeuteten diese Befunde, daß zum statistischen Vergleich der GH-Stimulation von Kranken gegenüber gesunden Probanden alters- und geschlechtsgleiche Paarungen gebildet wurden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde bei Patienten zunächst untersucht, ob - ohne Berücksichtigung der diagnostischen Zuordnung - ein Zusammenhang zwischen Ausprägung des depressiven Syndroms (HAMD-Summenwert) und GH-Stimulation besteht. Ein solcher Zusammenhang kann sowohl für die männlichen, als auch für die weiblichen Patienten verneint werden. Einschränkend muß für diese Untersuchung angemerkt werden, daß beim Berechnen eines Zusammenhangs zwischen dem HAMD-Wert und der GH-Sekretion (AUC-Wert) altersbedingte Einflüsse nicht berücksichtigt werden konnten, da durch weitere Untergliederung in Altersgruppen die einzelnen Subpopulationen für Korrelationsberechnungen zu klein wären (Sachs, 1974). Dieser Befund weist aber darauf hin, daß nicht der Schweregrad der Depression, sondern ein anderes Merkmal für die in vielen Untersuchungen bei depressiven Patienten gefundene Verminderung der GH-Stimulierbarkeit verantwortlich sein muß.

Nach Zuordnung der depressiven Patienten in verschiedene Diagnosegruppen wurde die GH-Stimulation nach DMI 75 mg i.m. in dieser Arbeit mit der gesunder Probanden verglichen, wobei die oben beschriebenen geschlechts- und altersspezifischen Einflüsse weitgehend dadurch ausgeschaltet wurden, daß den Patienten jeweils geschlechts- und altersentsprechende Probanden zugeteilt waren.

Bei diesem Vergleich stellt sich heraus, daß bei Patienten mit einer endogenen Depression (ICD 296.1/3) bzw. einer Typischen (Major) Depression (DSM-III 296) eine signifikant geringere GH-Sekretion nach DMI erfolgt als bei den Probanden.

Die GH-Sekretion von neurotisch Depressiven (ICD 300.4 bzw. DSM-III 300.9 = Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung und Dysthyme Störung) war gegenüber Probanden nicht abgeschwächt, sondern zum Teil sogar höher. Endogen depressive Patientinnen (ICD 296.1/3 bzw. DSM-III 296) hatten gegenüber Probandinnen eine ebenfalls geringere GH-Sekretion, die sich allerdings nicht signifikant unterschied.

Die DMI-bedingte GH-Stimulation der endogen Depressiven ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Vergleich zu den altersentsprechenden Probanden und Probandinnen signifikant geringer ausgeprägt, während zwischen neurotisch Depressiven und Probanden hinsichtlich ihrer GH-Stimulation kein wesentlicher Unterschied gefunden wird. Dieses Ergebnis kann als Hinweis auf eine Störung der zentralnervös gesteuerten GH-Ausschüttung bei endogen Depressiven gelten.

An einem kleineren Patientenkollektiv waren bereits ähnliche Befunde erhoben worden (Laakmann, 1980). Sawa et al. (1982), Potter et al. (1981), Calil et al. (1984) bestätigten die Befunde einer ebenfalls signifikant geringeren GH-Stimulation nach DMI bei Depressiven (Diagnose nach ICD) gegenüber Gesunden. Lediglich

Meesters et al. (1983) fanden keine signifikant abgeschwächte GH-Stimulation nach DMI zwischen endogen Depressiven, neurotisch Depressiven (Diagnose nach RCD) und Probanden. Inwieweit die unterschiedlichen diagnostischen Kriterien dabei das Untersuchungsergebnis beeinflußt haben, muß allerdings offenbleiben.

Da in der vorliegenden Untersuchung die Diagnosen nach ICD und DSM-III jeweils deckungsgleich sind, wird das Ergebnis mit den erwähnten folgenden Untersuchungen anderer Autoren gut vergleichbar.

Neben diesen Untersuchungen mit DMI auf die GH-Sekretion sind Ergebnisse anderer GH-Tests von Bedeutung die - betrachtet man die Mehrzahl der IHT-, Methylamphetamin- und Clonidin-Tests - ebenfalls eine Verringerung der GH-Sekretion bei endogen Depressiven nachweisen. Diesen GH-Tests ist mit dem DMI-Test die GH-Stimulation durch Beeinflussung von alpha-adrenergen Rezeptoren gemeinsam (Blackard und Heidingsfelder, 1968; Checkley und Crammer, 1977; Rees et al., 1970; Laakmann, 1980; Matussek, 1980). Zur Interpretation möglicher Störungen bei der GH-Stimulation von endogen Depressiven müssen Erkenntnisse aus Untersuchungen bei Probanden herangezogen werden. Hierbei konnte gezeigt werden, daß die DMI-bedingte GH-Stimulation auf den NA-Wiederaufnahme-hemmenden Effekt von DMI zurückzuführen ist. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die bei endogen Depressiven nachgewiesene verringerte GH-Stimulierbarkeit durch einen zentralnervösen NA-Mangel im Sinne der Catecholaminmangel-Hypothese (Schildkraut, 1965; Matussek, 1966)

bedingt sein könnte. Dagegen kann allerdings angeführt werden, daß die durch GH-Ausschüttung nachweisbare NA-Wiederaufnahmehemmung akut nach DMI-Gabe eintritt (Laakmann et al., 1977), der therapeutische Effekt von Antidepressiva dagegen meist erst nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung (Benkert und Hippius, 1980). Ein anderes Erklärungsmodell der verringerten GH-Ausschüttung bei Depressiven ist eine veränderte Rezeptorempfindlichkeit während der Depression. So ist einerseits eine 1982 von Sulser aufgestellte These einer vermehrten Sensibilität von Beta-Rezeptoren denkbar. In Probandenuntersuchungen wurde gezeigt, daß Beta-Rezeptoren bei der Vermittlung der GH-Stimulation involviert sind (Laakmann et al, im Druck), da es durch Beta-Rezeptor-Blockade mit Propranolol zu einer höheren GH-Ausschüttung nach DMI kam als nach DMI allein und dagegen Clenbuterol, ein Beta-Agonist, die DMI-bedingte GH-Sekretion abschwächt (Laakmann et al., in Druck). Andererseits ist auch eine Veränderung der Sensibilität der Alpha-2-Rezeptoren bei endogen Depressiven denkbar, da die GH-Stimulation über Alpha-2-Rezeptoren beeinflußt wird. Dies konnte durch Unterdrückung der GH-Stimulation durch Yohimbin, einen selektiven Alpha-2-Blocker, bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Dagegen kam es bei Gabe von Prazosin, einem Alpha-1-Blocker, zu keiner Verminderung der DMI-bedingten GH-Stimulation (Laakmann et al., 1985).

Da auch bei Clonidin, einem selektiven Alpha-2-Rezeptor-agonisten die GH-Stimulation bei endogen Depressiven vermindert ist (Matussek, 1978; Matussek et al., 1980), kann die verringerte GH-Sekretion endogen Depressiver nach DMI ebenfalls durch eine Unterfunktion der Alpha-2-Rezeptoren erklärt werden. Die Frage ob die DMI-induzierte, bei endogen Depressiven verringerte GH-Ausschüttung aus einer Unterfunktion der Alpha-2-Rezeptoren oder einer Überfunktion der Beta-Rezeptoren resultiert, mußte in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Dabei sollten neben dem GH parallel weitere, ebenfalls durch biogene Amine gesteuerte, Hypophysenhormone wie z.B. ACTH, LH, TSH untersucht werden, um bei Depressiven zugrundeliegende biologische Störungen erfassen zu können.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die DMI-induzierte GH-Stimulation nach DMI 75 mg i.m. bei gesunden Probanden und depressiven Patienten untersucht.

Zunächst wurden geschlechts- und altersspezifische Veränderungen der GH-Stimulierbarkeit bei gesunden Probanden erarbeitet. Unter Berücksichtigung der dabei gewonnenen Ergebnisse einer Geschlechts- und Altersabhängigkeit der GH-Stimulation wurde bei depressiven Patienten untersucht, ob sich die GH-Stimulierbarkeit depressiver Patienten verschiedener diagnostischer Untergruppen von der gesunder Probanden unterscheidet. Als Hauptergebnis wurde die Verminderung der GH-Sekretion nach DMI-Gabe bei endogen depressiven Patienten gefunden, während sich die GH-Ausschüttungen von neurotisch Depressiven und gesunden Probanden nicht unterschieden. Unter Berücksichtigung vorliegender Ergebnisse bei Probandenuntersuchungen kann die verminderte GH-Stimulierbarkeit während der depressiven Phase bei endogen Depressiven als Störung zentralnervöser aminerger Neuronensysteme interpretiert werden. Weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Frage sind nötig.

- Abrams, R.L., Grumbach, M.M. and Kaplan, S.L.
The effect of administration of the human growth hormone on the plasma GH, Cortisol, Glucose and free fatty acid response to insulin; Evidence for GH-autoregulation in man. *J. Clin. Invest.*, 50, 940 (1971)
- Aellig, W.H.
Beta-adrenoceptor blocking activity and duration of action of pindolol and propranolol in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 3, 251-257 (1976)
- Bazarre, T.L., Johanson, S.J., Huseman, C.A., Varma, H.M. and Blizzard, R.M.
Human growth hormone changes with age. *Proc. 3rd Int. Symp. on growth hormone*, 1975 Milan, North Holland, Amsterdam (1976)
- Benkert, O., Laakmann, G., Souvatzoglou, A. and Werder, K. von
Missing indicator function of growth hormone and luteinizing hormone blood levels for Dopamine and Serotonin concentration in the human brain. *J. Neural Transmission*, 34, 291-299 (1973)
- Benkert, O., Hippus, H.
Psychiatrische Pharmakotherapie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York p 23 (1980)
- Bennet, G.W. and Whitehead, S.A.
Control of Growth Hormone and Prolactin Secretion
In: *Mammalian Neuroendocrinology*. Croom Helm, London-Canberra, pp 154-168 (1983)
- Berelowitz, M., Szabo, M., Froman, L.A., Fierstone, S. and Chu, L.
Somatomedin C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science* 212, 1279-1281 (1981)
- Besser, G.M., Butler, P.W.P., Landon, J. and Rees, L.
Influence of amphetamines on plasma corticosteroid and growth hormone levels in man. *Brit. Med. Journal* 4, 528-30 (1969)
- Bivens, C.H., Lebowitz, H.E., Feldmann, J.M.
Inhibition of hypoglycaemia-induced GH secretion by serotonin antagonists cyproheptadine and methysergid. *N. Engl. J. Med.* 288, 11, 236-239 (1973)
- Blackard W.G and Heidingsfelder S.A.
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion
J. Clin. Invest. 47, 1407-1414 (1968)

- Blichert-Toft, M.
Secretion of carticotrophine and somatotrophin by the senescent adenohipophysis in man.
Acta Endocrinol. 195 (Suppl.): F8 (1975)
- Bloch, B., Brazeau, P., Ling, N., Bohlen, P., Erds, F. and Wehrenberg, W.B.
Immunohistochemical detection of GHRH in brain.
Nature 301, 531-532 (1983)
- Boyd, A.E., Lebovitz, H.E. and Pfeiffer, B.
Stimulation of human growth hormone secretion by L-Dopa.
New Engl. J. Med. 283, 1425 (1970)
- Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Riviar, J. and Guilleman, R.
Hypothalamus polypeptids that inhibit the reaction of immuno-reactive pituitary growth hormone.
Science 179, 423-425 (1973)
- Brown, W.A. and Henninger, G.
Stress-induced growth hormone release. Psychologic and physiologic correlation.
Psychosom. Med. 38, 145-147 (1976)
- Brown, G.M., Seggie, J.A., Chambers, J.W. and Ettigi, P.G.
Psychoendocrinology and growth hormone: a review.
Psychoneuroendocrin. 3, 151-153 (1978)
- Burrow, G.N., Donabedan, R.K., May, P.B. and Spaulding, S.W.
TRH and dopmin interaction affecting pituitary hormone secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 65-72 (1977)
- Calil, H.M., Lesieur, Ph., Gold, P.W., Brown, G.M. and Potter, W.Z.
Hormonal responses to zimilidine and desipramin in depressed patients.
Psych. Research 13, 231-242 (1984)
- Camani, F., Massara, F., Belforte, L. and Molinatti, G.M.
Changes in plasma groth hormone levels in normal and acromegalic subjects following administration of 2-bromo-ergocryptine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 363-366 (1975)
- Carlson, H.E., Gillin, J.C., Gordon, P. and Snyder, F.
Absence of sleep-related growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegaly.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 1102 (1972)
- Carroll, B.J.
Hypothalamic-pituitary formation in depressive illness: insensitivity to hypoglycaemia.
Br. Med. J. iii, 27-28 (1969)

- Casper, R.C., Pandes, G.H., Garva, D.L. and Dekirneyian, H.
Neuroendocrine and amine studies in affective illness.
Psychoneuroendocrinology, Pergamon-Press, New York,
Vol. 2, pp 105-113 (1977)
- Catt K.J.
ABC of Endocrinology
Lancet ii 933-939 (1970)
- Cavagnini, F., Perocchi, M., Raggi, U., Pontiroli, A.E. and
Bana, R.
Effect of L-Dopa administration on growth hormone secretion
in normal subject and Parkinson patients.
J. of Endocrinol. 54, 425 (1972)
- Chambers, J.W. and Brown, E.M.
New stimulation of rhesus monkey GH release: arginine
versus plasma volume expansion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 98, 420 (1976)
- Charney, D.S., Heninger, G.R., Sternberg, E.D., Hafstad, K.H.,
Giddings, S. and Landis, D.H.
Adrenergic receptor sensitivity in depression.
Arch. Gen. Psychiatry 39, 290-294 (1982)
- Checkley, S.A.
Corticosteroid and growth hormone responses to methyl-
amphetamine in depressive illness.
Psychol. Med. 9, 107-116 (1979)
- Checkley, S.A.
Neuroendocrine tests of monoamine function in man:
a new review of basic theory and its application.
Psychol. Med. 10, 35-53 (1980)
- Checkley, S.A., Crammer, J.L.
Hormonal responses to methylamphetamine in depression:
a new approach to the noradrenaline depletion hypothesis.
Br. J. of Psychiatry 131, 582-586 (1977)
- Checkley, S.A., Slade, A.P. and Chur, E.
Growth hormone and other responses to clonidine in patients
with endogenous depression.
Br. J. Psychiatry 138, 51-55 (1981)
- Cocchi, D., Gil-ad, J., Panerai, E., Locatelli, V. and
Mueller, E.E.
Effect of 5-HT on prolactin and GH release in the infant
rat: Evidence for different neurotransmitter medication.
Neuroendocrin. 24, 1-13 (1978)
- Cryer, P.E. and Daughaday, W.H.
Growth hormone in: Clinical Neuroendocrinology, Martini, L.
and Besser G.H. (eds.) Academic Press, New York-San Francisco-
London, p 243 (1977)

- Czernik, A. und Kleesik, K.
Änderungen neuroendokriner Parameter im Verlauf von Depressionen.
Nervenarzt 51, 662-667 (1980)
- Daughaday, W.H.
The adenohypophysis. In: Textbook of Endocrinology.
Ed. William, H.W.B., Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto (1981)
- Dupont, A., Cusan, L., Garon, M., Labrie, F. and Li, C.H.
β-endorphin: stimulation of growth hormone release in vivo.
Proc. Natl. Acad. Sci. 74, 358-359 (1977)
- Dudl, R.J., Ensink, J.W., Earl Palmer, H. and Williams R.T.
Effect of age on growth hormone secretion in man. J. Clin. Endocrin. Metab. 37, 11 (1973)
- Ettigi, P.G., Lal, S. Martin, J.B. and Friesen, H.G.
Effect of sex, oral contraceptives and glucose loading on apomorphine-induced GH secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 1094 (1975)
- Feighner, J.P., Robins, F., Suze, S.B., Woodsuff, J. and Winokur, G.
Diagnostic criteria for use in psychiatric research.
Arch. Gen. Psychiatr. 26, 57-63 (1972)
- Finkelstein, J.W., Roffwarg, H.P., Boyar, R.M., Kream, J. and Hellmann, L.
Age related change in the 24-hour spontaneous secretion of growth hormone.
J. Clin. Endocrin. Metab. 35, 665 (1972)
- Frantz, A.G. and Rabkin, M.T.
Human growth hormone, clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids.
New Engl. J. Med. 271, 1375 (1964)
- Frantz, A.G. and Rabkin, M.T.
Effect of oestrogen and sex differences on secretion of human growth hormone.
J. Clin. Endocrin. Metab. 25, 1470-1480 (1965)
- Garver, D.L.,
Growth hormone and catecholamines in affective disease.
Am. J. Psychiatr. 132, 11 (1975)
- Genazzani, A.R., Lemarchand-Beraud, Th., Aubert, M.C. and Felber, J.P.
Pattern of plasma ACTH, human growth hormone and cortisol during menstrual cycle.
J. Clin. Endocrin. Metab. 41, 431 (1975)
- Gold, P.W., Goodwin, F.K., Wahr, T., Rebaw, R. and Sachs R.
Growth hormone and prolactin response to L-Dopa in affective illness.
Lancet ii, 1308-1309 (1976)

- Green, W.A., Conron, G., Schalch, D.S. and Schreiner, B.F.
Physiologic correlates of GH and adrenal secretory responses
of patients undergoing cardiac catheterization.
Psychosom. Med. 32, 599-614 (1970)
- Greenwood, F.C., Landon, J. and Stamp, T.C.B.
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth
hormone responses to insulin in controlled subjects.
J. Clin. Invest. 45, 429 (1966)
- Gregoire, F., Brauman, H., de Beck, R. and Carrilain, J.
Hormone release in depressed patients before and after
recovery.
Psychoneuroendocrinology 2, 304-312 (1977)
- Gruen, P.H., Sachar, E.J., Altmann, N. and Sassin, J.
Growth hormone responses to hypoglycemia in postmenopausal
depressed women.
Arch. Gen. Psychiatr. 32, 31-33 (1975)
- Guillemin, R., Brazeau, P., Bohlen, P.E., Erch, F., Ling, N. and
Wehrenberg, W.
Growth hormone releasing factor from a human pancreatic
factor that caused acromegaly.
Science 218, 583-587 (1983)
- Hagen, T.C., Lawrence, A.N. and Kirstein, S.L.
Autoregulation of growth hormone secretion in normal
subjects.
Metab. 21, 603 (1972)
- Hamilton, M.
A rating scale for depression.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 23, 56-62
- Hege, E.P., Lal, S., Martin, J.B. and Friesen, H.G.
Effect of sex, oral contraceptives, and glucose loading
on apomorphine-induced growth hormone secretion.
J. Clin. Endocrin. Metab. 40, 1094 (1975)
- Hintz, R.L., Clemmon, D.R. and Van Wyk, J.J.
Growth hormone induced somatomedin-like activity from
the liver.
Pediatr. Res. 6 353 (1972)
- Hyttel, J.
Citalopram-Pharmacological profile of a specific serotonin
uptake inhibitor with antidepressant activity.
Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych. 6, 277-295
(1982)
- ICD Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten.
Dtsch. Ausg. d. internat. Klassif. d. Krankh., WHO, ICD.
Degkwitz, R., 9. Revision. Springer, Berlin-Heidelberg-New
York (1980)

- Imura, H., Nakai, Y., Kato, Y., Hoshimoto, Y. and Maridera, K.
Effect of adrenergic drugs on growth hormone and ACTH-secretion.
In: Endocrinology. Proceedings of the IV. Int. Congress of Endocrinology. Scow, R.O. (Ed.)
Excerpta Medica, New-York, pp 156-162 (1973 a)
- Imura, H., Nakai, Y., Matsuhara, S., Matsuyama, H.
Effect of intravenous infusion of L-Dopa on plasma growth hormone levels in man.
Hormone and metabolic research 5, 41 (1973 b)
- Kalk, W., Vinick, A., Pimstone, B. and Jachron, W.
Growth hormone response to insulin hypoglycaemia in the elderly.
J. Gerontol. 28, 431 (1973)
- Kansal, D.C., Buse, J., Talbert, O.R. and Buse, M.
Effect of L-Dopa on plasma growth hormone, insulin and thyroxin.
J. Clin. Endocrin. Metab. 34 (1972)
- Kim, S., Sherman, L., Kolodny, H.D. and Benjamin, F.
Attenuation by haloperidol of human serum growth hormone response to insulin.
Clin. Research 19, 718 (1972)
- Koslow, S.H., Stokes, P.E., Mendels, J., Ramsey, A. and Casper, R.
Insulin tolerance test: Human growth hormone response and insulin resistance in primary unipolar depressed, bipolar depressed and control subjects.
Psychological Med. 12, 45-55 (1982)
- Koulu, M., Lammintausta, R., Kangas, L. and Dahlström, S.
The effect of methysergide, pimozide, and sodium valproate on the diazepam-stimulated growth hormone secretion in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48, 119-122 (1979)
- Laakmann, G.
Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen depressiven Patienten.
Nervenarzt 51, 725-732 (1980)
- Laakmann, G.
Mechanism of HGH response to DMI in volunteers and depressed patients.
In: Radouco-Thomas, C. and Garcin, F. (Eds.). Abstracts of the 12th CIMP Congress 1980, Göteborg No. 374.
Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto, pp 214 (1980)
- Laakmann, G.
Comparison of the GH- and Prolactin-stimulation induced by Diazepam, Metoclopramide and Desimipramine and the inhibitory effect of Phentolamine on Diazepam-induced GH stimulation in man.
Neuroendocrinol. Lett. 3, 2, 102 (1981)

- Laakmann, G., Schumacher, G., and Benkert, O.
Stimulation of growth hormone secretion by desimipramin and chlorimipramin in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 1010 (1977)
- Laakmann, G., Benkert, O., Neulinger, E., Werder, K. von und Erhardt, F.
Beeinflussung der Hypophysen-Vorderlappen-Hormon-Sekretion nach akuter und chronischer Gabe von Desipramin.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (II), 8, 1292-1294 (1978)
- Laakmann, G., Guillery, T., Benkert, O., and Eversmann, T.
Influence of nomifensine on growth hormone, prolactin, luteinising hormone and thyreotropin in healthy subjects and hyperprolactinaemic patients.
In: Obiols, J., Ballus, C., Gonzales Monclus, E.G., Pujol, J. (Eds.) *Biological Psychiatry Today*.
Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam-New York-Oxford, pp 705-710 (1979)
- Laakmann, G., Hoffmann, N. and Hofschuster, E.
The lack of the effect of bupropion HCL (Wellbatrin) on the secretion of growth hormone and prolactin in humans.
Life Science 30, 1725-1732 (1982)
- Laakmann, G., Schön, H.W., Wittmann, H. and Zygan, K.
Effect of receptor blockers on the desimipramine-induced stimulation of growth hormone and prolactin in man.
In: Endröczy, E. et al.(Eds.) *Integrative Neurohumal Mechanisms*.
Elsevier/North Holland, Amsterdam-New York-Oxford, pp 479-486 (1983)
- Laakmann, G., Gugath, M., Kuss, H.-J. and Zygan, C.
Comparison of growth hormone and prolactin stimulation induced by chlorimipramine and desimipramine in man in connection with chlorimipramine metabolism.
Psychopharmacol. 82, 62-67 (1984)
- Laakmann, G., Wittmann, M., Neulinger, E. and Meissner, R.
Effects of psychotropic drugs on neuroendocrine regulation of pituitary hormones in man.
In: Racagni, G., Paoletti, R. and Kielholz, P. (Eds.)
Clin. Neuropsychopharmacol., Raven Press, New York 783, pp 156-157 (1985)
- Laakmann, G., Schön, H.W., Blaschke, D. and Wittmann, M.
Dose-depnt growth hormone, prolactin and cortisol stimulation after i.v. administration of desimipramine in human subjects.
Psychoneuroendocrinol. 10, 1, 83-93 (1985)
- Laakmann, G., Hinz, A., Munz, T., Schoen, H. W., Wittmann, M. and Zygan, K. Interactions of alpha-2/beta receptors and DMI-induced GH, PRL and cortisol stimulation. Accepted in *Pharmacopsychiatry*

- Lal, S., Vega, C.E. de la, Sourkes, T.L. and Friesen, H.G.
Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in human serum.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 719-124 (1973)
- Lal, S., Tolis, G., Martin, C.B., Brown, G.M. and Guyda, H.
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, FSH and TSH in the serum of normal men.
J. Clin. Endocrin. Metab. 41, 827-832 (1975)
- Lal, S., Martin, J.B.
Neuroanatomy and neuropharmacological regulation of neuroendocrine function.
In: Praag, H.M. van, Lader, M.H., Rafaelsen, O.H. and Sachar, R.J. (Eds.). Brain mechanisms and abnormal behavior-genetics and neuroendocrinology.
Handbook of Biological Psychiatry III. Dekker, New York-Basel, pp 101-168 (1980)
- Langer, G., Heinze, C., Reim, B. and Matussek, M.
Reduced growth hormone responses to amphetamine in endogenous depressive patients.
Arch. Gen. Psych. 33, 1471-1475 (1976)
- Laron, A., Doron, M. and Arnikan, B.
Plasma growth hormone in men and women over 70 years of age.
In: Medicine and sports, physical activity and aging.
Vol. 4, pp 126, Karger, New York (1970)
- Leebaw, W.F., Lee, L.a., Woolf, P.D.
Dopamine effects on basal and augmented pituitary hormone secretion.
J. Clin. Endocrin. Metab. 47, 480-487 (1978)
- Lidbrink, P., Jonsson, G., Fuxe, K.
The effect of imipramine-like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms in the central noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons.
Neuropharmacology 10, 521 (1971)
- Lucke, Ch. and Glick, S.
Experimental modification of sleep-induced peak of growth hormone secretion.
J. Clin. Endocrinol. 32, 729 (1971)
- Maany, J., Mendels, J., Frazer, A. and Brunswick, D.
A study of growth hormone release in depression.
Neuropsychobiology 5, 282-284 (1979)
- Maggi, A., U'Prichard, D.C., Enna, S.J.
Differential effects of antidepressant treatment on brain monoaminergic receptors.
Eur. J. Pharmacol. 61, 91-98 (1980)

- Martin, J.B.
Brain regulation of GH secretion.
In: Martin, J.B. and Ganong, W.F. (Eds.). *Frontiers in Neuroendocrinology*.
Raven Press, New York, Vol 4, pp 129 (1976)
- Martin, J.B., Brazeau, P., Tannenbaum, G.S., Willoughby, I.O., Epelbaum, J., Terry, L.C. and Dumont, D.
Neuroendocrine organisation of growth hormone regulation.
In: Reichlin, S., Baldessarini, R.J. and Martin, J.B. (Eds.). *The hypothalamus*.
Raven Press, New York, pp 131-143 (1978)
- Massara, F., Camani, F.
Effect of various adrenergic receptor stimulating and blocking agents on human growth hormone secretion
J. Endocrinol. 54, 195-206 (197)
- Matussek, N.
Neurobiologie und Depression.
Med. Mon Schr. 20, 109-112 (1966)
- Matussek, N.
Neuroendokrinologische Untersuchungen bei depressiven Syndromen.
Nervenarzt 49, 569-575 (1978)
- Matussek, N.
Stoffwechselfathologie der Zyklathymie und Schizophrenie. In: Kisker K.P., Meyer J.E., Müller C., Strömgen E. (Hrsg.) *Psychiatrie der Gegenwart: Forschung und Praxis. Teil 2*, pp 66-109 (1980)
- Matussek, N.
Drugs as Tools for Exploring Neuroendocrine Functions.
In: *Frontiers in Biochemical and Pharmacological Research in Depression*, edited by E. Usdin et al. Raven Press, New York, pp 189-195 (1984)
- Matussek, N., Ackenheil, M., Hippius, H., Müller, F. Schröder, H.T., Schultes, H. and Wasilewski, B.
Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls.
Psychiatry Res. 2, 25-36 (1980)
- Meesters, P. Linkowski, P., Hoffmann, G., Charles, G., Kerkhofs, M., Decoster, C., Vanderelst, M. and Mendlewicz, J.
Growth hormone stimulation by desimipramine in depression.
Free Paper on the VII World Congress of Psychiatry, Vienna 1983
- Meites, J.,
Changes in neuroendocrine control of anterior pituitary function during aging.
Neuroendocrinology 34, 151-156 (1982)

- Mendlewicz, J., Youdim, M.B.H.
Monoamine-oxidase inhibitors and prolactin secretion.
Lancet 507 (1977)
- Mendlewicz, J., Linkowski, P. and Van Cauter, E.
Some neuroendocrine parameters in bipolar and unipolar depression.
J. Aff. Dis. 1, 25-32 (1979)
- Mendels, J., Frazer, A., Carroll, B.J.
Growth hormone response in depression.
Am. J. Psychiatry 131, 1154-1155 (1974)
- Mendelson, W.B., Jacobs, L.S., Reichmann, J.D., Othmer, E., Cryer, P.E., Trivedi, B., Daughaday, W.H.
Suppression of Sleep-related Prolactin Secretion and Enhancement of Sleep-related Growth Hormone Secretion.
J. Clin. Invest. 56, 690-697 (1975)
- Mendelson, W.B., Laminaustra, R., Kangas, L., Dahlström, S.,
The effect of methysergide, pimocide and sodium valproate on the diazepam-stimulated growth hormone secretion in man
J. Clin. Endocrin. Metab. 48, 119-122 (1979)
- Merimee, T.J., Rabinowitz, D. and Fineberg, S.E.
Arginines initiated release of growth hormone.
New Engl. J. of Med. 280, 1434-1438 (1969)
- Merimee, T.J. and Fineberg, S.E.
Studies of the sex based variation of human growth hormone secretion.
J. Clin. Endocrin. Metab. 33, 896-902 (1971)
- Molinatti, G.M.
Radioimmunoassay of growth hormone.
J. Neuro. Biol. Med. 13, 26 (1969)
- Mueller, P.S., Heninger, G.R. and McDonald, R.K.
Insulin tolerance test in depression.
Arch. Gen. Psychiatry 21, 587-594 (1969)
- Mueller-Hess, R., Gaber, B.A., Felber, J.P.
Effects of adrenaline on insulin-induced release of growth hormone and cortisol in man 1974
Acta Endocrinol. 75, 260-273 (1974)
- Nakai, Y., Imura, H., Yoshimi, T., Matsuhara, S.
Adrenergic control mechanism of ACTH secretion in man.
Acta Endocrin. 74, 263-270 (1973)
- Nakai, Y., Imura, H.
Effects of adrenergic-blocking agents on plasma growth hormone response to 5-HTP in man
Endocrinol. Japan 21(6), 493-497 (1974)
- Nakai, Y., Imura, H., Sakurai, H., Kurahachi, T., Yoshimi, T.
Effect of cyproheptadine on human growth hormone secretion
J. Clin Endocrin. Metab. 38, 446-449 (1974)

- Pecile, A. and Olgiati, V.R.
Control of growth hormone secretion.
In: Jeffcoate, S.L. and Hutchinson I.S.M. (Eds.).
The Endocrine Hypothalamus.
Academic Press, New York, pp 362-383 (1978)
- Popa, G.T. and Fielding, U.
A partial circulation from the pituitary to the hypothalamic region.
J. Anat. 65, 38-91 (1930)
- Potter, W.Z., Calil, H.M., Extein, I., Gold, P.W., Wehr, T.A., Goodwin, F.K.
Specific norepinephrine and serotonin uptake inhibitors in man: A crossover study with pharmacokinetic, biochemical, neuroendocrine and behavior.
Acta Psychiat. Scand. 63, 152-165 (1981)
- Rees, L., Butler, P.W.P., Gosling, C., Besser, G.H.
Adrenergic blockade in the corticostereoid and growth hormone responses to methylamphetamine.
Nature, 228, 565-566 (1970)
- Reichlin, S.
Regulation of somatotrophic hormone secretion. In: Greep, R.O. and Astwood, E.B. (Eds). Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology Vol. 4, part 2. American Physiological Society, William and Wilkins, Baltimore, p 405 (1975)
- Richman, R.A., Weiss, J.P., Hochberg, Z. and Flaini, J.R.
Regulation of growth hormone release: evidence against negative feedback in rat pituitary cells.
Endocrinol. 108, 2287-2292 (1981)
- Root, A.W.
Chemical and biological properties of growth hormone.
In: Charles C. Thomas (Ed.)
Human pituitary growth hormone.
Publ. Springfield, Illinois, pp 3 (1972)
- Rubin, R.T. and Poland, R.E.
Neuroendocrine Function in Depression. In: Angst, J. (Ed.). The Origins of Depression: Current Concepts and Approaches. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, pp 205-216 (1983)
- Sachar, E.J., Finkelstein, J. and Hellmann, L.
Growth hormone responses in depressive illness I. Response to immun-tolerancetest.
Arch. Gen. Psychiatry 25, 263-269 (1971)
- Sachar, E.J., Mushrush, G., Perlow, M., Weitzman, E.D. and Sassin, J.
Growth hormone responses to L-Dopa in depressed patients.
Science 178, 1304-1305 (1972)

- Sachar, E.J., Frantz, A.B., Altmann, N. and Sassin, J.
Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed patients. Responses to hypoclycemia and L-Dopa.
Am. J. of Psychiatry 130, 1362-1367 (1973)
- Sachar, E.J., Roffwarg, H.P., Gruen, P.H., Altman, N. and Sassin, G.
Neuroendocrine studies of depressive illness.
Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol. 9, 11-12 (1976)
- Sachs, L.
Angewandte Statistik. 4. Aufl.
Springer, Berlin-Heidelberg (1974)
- Sawa, Y., Odo, S. Makazawa, T.
Growth hormone secretion by tricyclic and non tricyclic antidepressants in normal volunteers and depressives.
In: III World Congr. Biol. Psych. Stockholm (1981)
- Sawa, Y., Odo, S.V., Makazawa, T.
Growth hormone secretion by tricyclic and non-tricyclic antidepressants in healthy volunteers and depressives.
In: Langer SZ, Takahashi R, Segawa T, Briley H (Eds)
New Vistas in Depression. Adv Biosci Vol 40. Pergamon, Oxford-New York, pp 309-315 (1982)
- Schildkraut, J.J.
The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence.
Am. J. Psychiatry 509-522 (1965)
- Schulz, P., Gerald, H., Reaven, Terrence, F. and Blaschke. .
Growth hormone release after Amitriptylin administration to normal subjects.
Psychopharmacology 76, 299-301 (1982)
- Schwinn, C.
Effect of dopamin receptor blocking agent pimocide on the growth hormone response to arginine.
J. Clin. Endocrin. Metab. 43, 1183-1185 (1976)
- Siever, L.J., Uhde, T.W., Silberman, E.K., Jimerson, D.C., Aloï, J.A., Post, R.M. and Murphey, D.L.
Growth hormone response to clonidine as a probe of nor-adrenergic receptor responsiveness in affective disorder patients and controls.
Psychiatric. Res. 6, 171-183 (1982)
- Simpkins, J.W.
Chances in hypothalamic hypophysiotropic hormones and neurotransmitters during aging in neuroendocrinology of aging.
In: Meites, J. (Ed.) Plenum Press, New York-London, pp 42-53 (1983)
- Simpson G.M.
Principles and Technics of Applied Mathematics.
Wiley, New York (1956)

- Smythe, G.A., Compton, P.J., Lazarus, L.
Serotonergic control of human growth hormone secretion: The actions of L-Dopa and 2-bromo-alpha-ergocryptine. In: Percile, A., Mueller, E.E. (Eds). Growth hormone and related peptides. Proceedings of the 3rd Int. Sympos. Milan, Sept. 17-20.1975. Excerpta Medica. Amsterdam, Oxford. Americ. Elsevier, New York, pp 222-235 (1976)
- Sonntag, W.E., Steger, R.W., Forman, L.J. and Meites, J.
Decreased pulsatile release of growth hormone in old male rats.
Endocrinology 107, 1875 (1980)
- Sonntag, W.E., Forman, L.J., Miki, H., Steger, R.W. Ramos, T., Arimura, A. and Meites, J.
Effect of CNS active drugs somatostatin antiserum on growth hormone in young and old male rats.
Neuroendocrinology 33, 73 (1981)
- Sonntag, W.E., Ferman, L.J. and Meites, J.
Changes in growth hormone secretion in aging rats and man and possible relation to diminished physiological functions. In: Meites, J. (Ed.). Neuroendocrinology of aging. Plenum Press, New York-London, pp 275-297 (1983)
- Spitzer, R.L., Endicott, J. Robins, A. and Kurinsky, J.
Preliminary report of the reliability of research diagnostic criteria (RDC) applied to psychiatric case records. In: Gerson, S. and Deer, R. (Eds.). Prediction in Psychopharmacology. Raven Press, New York, pp 1-47 (1975)
- Stubbs, W.A., Delitalia, G., Jones, A., Jeffcoate, W.J., Edwards, C.R.W. and Ratter, S.J.
Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man.
Lancet ii, 1225-1227 (1978)
- Sulser, F.
Antidepressant drug research: Its impact on neurobiology and psychobiology. In: Costa E, Racagni, G (Eds) Typical and atypical antidepressants molecular mechanisms. Raven, New York, pp 1-20 (1982)
- Sutton, J. and Lazarus, L.
Growth hormone in exercise: comparison of physiological stimuli.
J. of Applied Physiology, Vol. 41, Nr. 4 (1976)
- Syvälähti, E., Kanto, J.H.
Serum growth hormone, serum immunoreactive insulin and blood glucose response to oral and intravenous diazepam in man. Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 12, 74 (1975)
- Takahashi, K., Kipnis, D.M. and Daughaday, W.H.
Growth hormone secretion during sleep.
J. Clin. Invest. 47, 2079 (1968)

- Tannenbaum, G.S.
Evidence for autoregulation of growth hormone secretion
via the central nervous system.
Endocrin. 107, 2117-2120 (1980)
- Tolis, G., Hickey, J. and Guyda, H.
Effects of morphin in serum. Growth hormone, cortisol,
prolactin and TSH in man.
J. Clin. Endocrin. Metab. 41, 797-800 (1975)
- Vigas, M., Wiedermann, V., Nemeth, S., Jurcovicova, J., Zigo, L.
Alpha-adrenergic Regulation of Growth hormone Release after
Electroconvulsive Therapie in Man.
Neuroendocrinology 21, 42-48 (1976)
- Viyayan, E., Krulich, L., Mc Cann, S.M.
Catecholaminergic regulation of TSH and Growth Hormone
release of ovariectomized, steroid-primed rats
Neuroendocrinology 21 (3), 174-185 (1976)
- Waldmeier, P., Baumann, P.A., Hauser, K., Maitre, L., Storni, A.
Oxaprotiline, a noradrenaline uptake inhibitor with an ac-
tive and an enantiomer.
Biochem. Pharmacol. 31, 2169-2176 (1982)
- Weindl, A.
Neuropeptide und circumventriculare Organe.
In: Habilitationsschrift in der Med. Fak. der TU München.
Immunhistochemische Untersuchungen über vaskuläre und
neurale Verbindungen neurosekretorischer Neuronen (1981)
- Werder, K. von
Wachstumshormone und Prolaktin-Sekretion des Menschen.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1975)
- Wirz-Justice, A., Pühringer, W., Lacoste, V., Graw, P., Gastpar, M.
Intravenous L-5-hydroxytryptophan in normal subjects:
an interdisciplinary precursor loading study.
Pharmakopsychiat. 9, 277-288 (1976)

Tabelle 1

GH-Werte (ng/ml) und AUC ($\bar{x} \pm \text{SE}; \text{ng/ml} \times 120 \text{ min}$) bei Probanden
(n = 46)

lfd. Nr.	Alter Jahre	t = -60	0	30	60	90	120	A U C
137	21	1.08	0.93	2.13	15.33	5.91	2.64	663.90
145	21	0.96	2.32	9.84	19.38	10.80	9.90	1.335.40
155	21	1.38	2.22	13.11	21.93	18.39	13.68	1.857.60
148	22	3.15	4.02	9.27	12.78	10.62	7.11	1.162.50
168	22	2.06	2.76	1.78	11.24	12.54	2.92	854.20
169	22	1.43	0.92	3.71	11.40	10.10	9.26	882.20
132	23	0.51	0.72	1.95	31.43	25.02	18.51	1.899.70
143	22	0.72	0.78	1.47	9.69	6.97	5.37	592.90
176	24	0.30	0.30	4.60	14.80	16.90	13.70	1.296.00
131	25	1.08	1.29	11.43	29.91	25.32	20.91	2.290.20
134	25	0.87	0.81	11.79	19.68	11.73	8.79	1.430.40
150	25	0.87	0.87	9.54	22.59	17.70	9.54	1.645.50
152	25	0.84	2.68	13.57	21.24	13.02	4.56	1.560.80
153	25	0.60	1.20	10.56	21.88	24.72	23.16	2.092.40
174	25	0.70	0.70	4.90	24.70	20.20	11.70	1.622.00
151	25	1.20	7.35	7.83	10.50	5.70	6.30	887.70
141	26	0.93	0.63	0.75	7.57	8.13	3.63	549.20
173	26	0.70	0.30	15.50	23.30	17.60	4.60	1.839.00
171	26	1.70	6.70	18.06	24.00	15.50	13.70	2.026.40
147	27	0.30	0.30	10.02	15.50	8.52	1.89	1.073.50
170	28	0.97	0.99	4.25	30.00	30.00	23.29	2.212.80
175	28	0.70	0.70	1.60	20.50	23.10	23.30	1.638.00
149	29	0.30	0.30	1.42	4.77	2.16	1.95	261.10
142	29	0.51	0.54	6.69	31.60	35.80	31.87	2.655.70
144	30	4.89	8.50	9.84	12.97	10.69	8.13	1.246.90
129	31	1.56	1.35	3.48	8.64	6.69	3.06	623.70
130	31	1.14	1.05	5.34	11.13	5.37	3.03	691.80
146	31	0.63	0.60	4.32	14.40	9.27	5.52	892.80
154	31	0.84	0.90	2.61	11.10	9.48	5.82	772.80
167	31	1.22	1.43	1.45	7.00	1.10	0.30	259.30
172	32	1.60	1.70	1.90	24.80	24.00	8.30	1.632.00
114	34	11.85	6.21	3.90	7.68	6.54	4.29	676.20
104	36	12.09	8.61	3.84	14.49	14.73	10.77	1.226.40
135	40	0.84	0.54	4.29	19.26	24.36	13.68	1.673.40
136	40	1.20	1.08	6.64	19.59	9.84	5.76	1.119.40
105	41	0.57	0.42	3.66	11.55	7.62	3.09	717.30
108	41	0.78	0.75	0.69	1.08	0.72	0.75	93.00
103	42	0.39	1.02	3.72	25.65	23.79	14.37	1.767.30
110	45	10.41	1.38	1.50	10.89	4.17	2.25	480.90
121	47	1.17	1.05	11.46	12.30	4.59	2.01	918.60
122	47	1.14	1.02	4.38	16.02	8.04	2.16	849.00
102	48	9.18	1.71	0.75	5.49	2.28	0.84	256.50
128	51	1.11	0.69	4.08	11.19	5.85	5.01	678.00
139	52	0.38	0.77	3.34	12.16	6.37	3.24	671.70
112	61	0.48	0.69	0.63	2.76	1.68	0.75	162.00
126	62	0.75	0.57	6.39	18.84	10.11	5.76	1.110.10

Tabelle 2

GH-Werte (ng/ml) und AUC ($\bar{x} \pm \text{SE}$; ng/ml $\times$ 120 min) bei Probandinnen
(n = 29)

lfd. Nr.	Alter Jahre	t= -60	0	30	60	90	120	A U C
163	21	30.00	10.02	12.12	8.67	3.06	1.00	890.80
162	22	7.23	1.17	1.08	3.39	4.41	1.86	317.70
177	22	2.61	7.89	5.85	8.25	7.56	0.30	783.30
164	23	6.39	1.08	2.16	8.79	5.44	2.68	517.40
124	23	13.14	10.71	5.71	1.59	0.84	2.28	423.70
159	23	0.72	10.83	6.30	5.40	2.14	1.11	565.00
166	24	2.73	1.17	1.35	7.23	4.20	2.95	407.80
119	25	0.90	1.59	1.77	8.18	9.33	11.67	740.20
165	25	3.00	4.50	1.62	1.23	4.80	5.25	378.90
157	26	3.36	0.54	1.32	4.92	5.61	1.47	395.70
161	26	3.78	0.96	1.65	3.12	1.77	0.93	218.10
158	26	0.90	7.83	6.30	3.33	0.99	0.60	442.50
113	31	1.23	1.14	11.49	30.00	17.37	6.12	1.827.00
117	31	26.49	7.65	3.21	12.18	7.17	5.43	789.60
116	32	1.08	1.08	2.10	12.18	6.90	3.78	652.20
156	33	6.42	0.99	0.60	2.16	5.73	3.87	345.00
115	34	0.75	0.57	2.40	14.07	6.66	2.61	675.60
125	36	0.84	15.66	9.75	7.47	5.73	3.24	957.60
160	37	7.44	0.84	1.32	5.13	1.89	1.26	252.00
118	38	1.26	1.29	1.29	3.90	3.27	2.82	301.50
109	41	1.02	1.35	0.93	1.71	1.68	1.20	164.10
127	45	6.45	0.48	0.90	4.08	2.58	0.96	235.20
120	46	0.84	1.38	5.13	10.83	3.06	1.65	574.50
111	50	0.72	0.54	0.45	0.51	0.84	0.87	75.90
101	53	0.66	0.69	1.20	4.44	1.47	0.69	209.40
107	55	1.65	1.59	3.33	3.06	1.80	1.23	294.60
138	55	0.80	1.38	6.25	8.86	4.57	1.76	641.40
106	58	2.01	1.80	1.83	5.34	4.32	2.52	396.00
140	64	3.36	0.54	1.32	4.92	5.16	1.74	380.40

Tabelle 3

GH-Werte ($\bar{x} \pm \text{SE}$; ng/ml) 60 min nach Gabe von
 DMI 75 mg i.m. und AUC ($\bar{x} \pm \text{SE}$; ng/ml x min)
 nach Altersdekaden bei Probanden
 (n = 46)

Alter (Jahre)		$\bar{x} \pm \text{SE}$ (ng/ml)	AUC $\bar{x} \pm \text{SE}$ (ng/ml x 120 min)
20-30	Nicht-Vorstimulierer n = 22	19.1 $\pm$ 1.6	1428.0 $\pm$ 134.0
	Vorstimulierer n = 3	15.8 $\pm$ 4.1	1387.0 $\pm$ 336.1
	Gesamt n = 25	18.7 $\pm$ 1.5	1423.0 $\pm$ 122.3
31-40	Nicht-Vorstimulierer n = 8	14.5 $\pm$ 2.2	958.1 $\pm$ 174.3
	Vorstimulierer n = 2	11.1 $\pm$ 3.4	951.3 $\pm$ 275.1
	Gesamt n = 10	13.8 $\pm$ 1.9	956.8 $\pm$ 143.5
41-50	Nicht-Vorstimulierer n = 5	13.3 $\pm$ 4.0	869.0 $\pm$ 267.9
	Vorstimulierer n = 2	8.2 $\pm$ 2.7	368.7 $\pm$ 112.2
	Gesamt n = 7	11.8 $\pm$ 2.9	726.1 $\pm$ 208.0
Über 51	Nicht-Vorstimulierer n = 4	11.2 $\pm$ 3.3	652.9 $\pm$ 191.9
	Vorstimulierer n = 0	-	-
	Gesamt	11.2 $\pm$ 3.3	652.9 $\pm$ 191.9

Tabelle 4

GH-Werte ($\bar{x} \pm \text{SE}$; ng/ml) 60 min nach Gabe von
 DMI 75 mg i.m. und AUC ($\bar{x} \pm \text{SE}$; ng/ml x min)
 nach Altersdekaden bei Probandinnen
 (n = 29)

Alter (Jahre)		$\bar{x} \pm \text{SE}$ (ng/ml)	AUC	
			$\bar{x} \pm \text{SE}$ (ng/ml x 120 min)	
20-30	Nicht-Vorstimulierer n = 5	4.9 $\pm$ 1.3	428.1 $\pm$	85.3
	Vorstimulierer n = 7	5.6 $\pm$ 1.1	562.9 $\pm$	77.5
	Gesamt n = 12	5.3 $\pm$ 0.8	506.8 $\pm$	58.4
31-40	Nicht-Vorstimulierer n = 4	15.0 $\pm$ 5.4	864.1 $\pm$	332.2
	Vorstimulierer n = 4	6.7 $\pm$ 2.1	586.0 $\pm$	170.6
	Gesamt n = 8	10.9 $\pm$ 3.1	725.1 $\pm$	180.7
41-50	Nicht-Vorstimulierer n = 3	4.3 $\pm$ 3.3	271.5 $\pm$	153.6
	Vorstimulierer n = 1	4.1	235.2	
	Gesamt n = 4	4.3 $\pm$ 2.3	262.4 $\pm$	109.0
Über 51	Nicht-Vorstimulierer n = 5	5.3 $\pm$ 1.0	384.4 $\pm$	72.4
	Vorstimulierer	-	-	
	Gesamt n = 5	5.3 $\pm$ 1.0	384.4 $\pm$	72.4

Tabelle 5

Daten der männlichen Patienten aus der Analysegruppe (n=28)

Pat.-Nr.	Alter bei Aufn.	Alter bei Erst-Phase/Phas. Epis. u. 2. Ordnung	Dauer d. Phase/Epis. (n) Wochen	Erbf. Bel. Fam.-Mitgl. u. 2. Ordnung	ICD	DSM-III	HAND-Score (21-Item) Lbgs.) Summe	t/min -60	GH-Konzentrationen (ng/ml)				
									0	30	60	90	AUC 120
06	22	22	1	26	keine	300.4	309.00	18	0.39	15.20	30.60	15.20	13.00
07	25	25	1	20	Suizid	300.4	300.40	15	0.30	0.84	19.44	30.60	13.00
08	29	29	1	08	keine	300.4	309.00	18	0.84	0.93	18.21	34.00	22.62
09	21	21	1	16	keine	300.4	309.00	17	0.87	0.93	17.01	41.00	25.02
10	21	20	1	52	keine	300.4	309.00	13	0.36	0.42	3.99	17.40	30.00
11	55	52	3	12	Suizid	296.1	296.34	17	0.72	3.12	2.61	9.21	3.13
12	49	42	4	12	Alkohol.	296.1	296.33	17	0.54	1.86	3.12	1.44	0.63
13	48	44	3	08	Suizid	296.1	296.36	10	0.87	0.81	3.78	1.50	0.78
14	35	23	5	03	keine Ang.	296.3	296.53	28	1.27	1.35	1.14	1.03	3.57
15	53	48	3	08	keine	296.1	296.34	24	1.27	1.25	1.14	1.03	3.57
16	34	27	3	01	End. Depr.	296.3	296.54	23	4.20	0.33	2.87	0.36	0.30
17	37	37	2	24	Aufent.N-kl. Diag.unbek.	296.1	296.32	37	2.58	0.87	0.93	0.81	0.75
19	22	21	1	40	keine	300.4	309.00	15	0.78	0.90	1.41	10.35	2.13
20	34	30	2	04	keine	300.4	309.00	24	0.90	0.63	4.96	11.61	5.19
23	25	24	1	52	keine Ang.	300.4	309.00	10	1.83	4.23	21.15	7.41	5.28
27	35	35	1	15	keine	296.1	296.22	20	1.75	1.46	3.98	1.26	1.35
29	33	26	3	24	Behandlig. NA	296.3	296.53	35	1.41	1.23	1.88	1.82	283.80
31	50	48	1	104	keine	300.4	309.00	24	1.21	1.57	1.66	1.47	153.60
32	54	30	3	08	Suizid	296.1	296.33	18	1.88	17.77	7.17	1.47	179.40
33	54	25	10	06	keine	296.1	296.33	18	1.01	0.59	7.19	3.94	776.00
34	40	22	3	18	keine	296.3	296.54	30	2.63	0.69	3.23	30.95	188.70
35	38	25	3	24	keine	296.1	296.33	24	2.01	0.65	5.09	30.95	188.70
36	49	43	4	17	keine	296.1	296.33	31	1.47	0.74	1.33	19.40	2181.90
37	32	32	1	12	End. Depr.	296.1	296.32	32	0.10	0.20	5.98	4.48	1385.60
38	24	24	1	01	keine	300.4	309.62	30	1.20	2.05	8.00	2.60	347.50
39	43	43	1	12	Suizidv.	300.4	309.00	11	0.46	0.23	10.68	5.12	326.00
40	36	38	1	14	keine	300.4	309.00	34	0.18	0.11	4.43	17.95	331.90
41	31	16	4	32	End. Depr.	296.3	296.53	16	5.09	0.82	18.36	15.20	9.60
											24.18	23.82	1083.30
											5.59	1.58	1728.30
											0.66	0.71	216.70

Tabelle 6

Daten der Patientinnen aus der Analysegruppe (n=26)

Pat.- Nr.	Alter bei Erst- man- fest.	Depr. Phase/ Epis. (n)	Dauer Wochen	Erbf. Bel. Fam.-Mitgl. 1.-u.2. Ordnung	ICD	DSM-III	HAM- D-21- Item Summe	t/min -60	GH-Konzentrationen (ng/ml)					AUC
									0	30	60	90	120	0 - 120
52	30	1	16	keine	296.1	296.23	24	1.48	3.60	10.90	9.00	4.50	2.80	860.00
54	44	2	04	Depression	296.1	296.33	24	4.23	0.90	7.05	9.06	4.02	1.67	649.70
55	49	3	12	Auft.N-k1.	296.1	296.34	30	2.04	0.84	1.14	0.90	0.90	1.56	123.60
				Diag.unbek.										
57	34	33	06	Depression	296.1	296.53	18	0.39	0.36	7.20	9.96	8.10	1.74	832.20
58	38	19	2	Depression	296.1	296.34	32	1.45	0.78	0.54	0.48	0.51	0.66	86.00
61	54	44	3	keine	296.1	296.34	48	2.46	1.24	2.01	7.27	2.52	1.20	351.00
63	53	34	6	Depression	296.1	296.33	42	4.29	0.81	0.31	5.25	4.21	1.69	310.80
64	41	1	04	keine	296.1	296.24	0	1.59	1.53	0.62	0.65	0.99	1.15	221.00
65	53	21	3	Depression	296.3	296.54	32	0.61	0.59	1.83	1.89	0.93	1.32	204.30
66	38	26	3	keine	296.3	296.33	42	0.61	0.96	1.93	1.89	0.93	1.32	183.00
69	69	63	3	keine	296.1	296.33	27	0.72	1.08	0.33	0.30	0.30	0.30	145.00
74	67	63	5	Suizid	296.1	296.34	31	3.33	0.93	0.72	1.14	0.87	0.84	104.10
76	61	52	3	Depression	296.1	296.33	20	1.41	0.42	0.75	1.65	0.75	0.87	105.90
78	50	43	4	keine	296.1	296.32	37	8.61	1.44	0.72	0.63	0.66	0.54	87.60
82	22	21	03	Alkoholismus	296.1	296.33	28	8.13	10.68	7.38	5.82	4.77	2.94	738.60
85	49	43	3	Depression	296.1	296.33	27	1.75	1.46	1.18	1.23	2.71	1.88	213.60
86	34	1	05	keine	296.1	296.24	29	0.81	0.66	0.79	1.59	4.19	7.13	308.90
87	32	32	1	Suizid b.Schizophr.	296.1	296.23	28	4.34	0.82	1.57	8.55	15.00	22.44	1066.40
88	23	13	08	Depression	296.1	296.34	32	5.22	3.55	2.81	4.18	4.74	4.59	467.00
90	47	25	3	keine	296.1	296.53	32	4.80	0.78	0.69	0.90	0.81	1.23	98.10
91	40	38	1	keine	296.3	296.53	26	1.83	0.82	1.26	3.93	4.61	2.81	349.70
94	38	37	3	Alkoholismus	300.4	309.00	31	0.71	0.61	1.18	5.19	23.34	14.05	1231.20
99	28	17	3	keine	296.3	296.52	22	4.34	1.77	2.01	2.39	6.33	27.10	670.10
100	47	34	3	keine	300.4	309.00	09	5.29	9.14	5.58	4.76	2.62	1.05	525.10
101	45	1	30	keine	296.1	296.33	35	0.18	0.12	1.48	4.92	1.07	0.61	208.00
				keine	296.1	296.24	27	3.84	0.36	0.57	3.01	2.04	0.61	174.30

Tabelle 7

Daten der männlichen Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten (n=14)

Pat.- Nr.	Alter bei Erst- Aufn. fest.	Alter bei Depr. Phase/ Epis. (n)	Dauer d. Phase/ Epis. Wochen	Erbf. Bel. Fam.-Mitgl. 1. u. 2. Ordnung	ICD	Ausschlussgründe	HAM- D-Score (21- Item- Lsg.)	t/min -60 Summe	GH-Konzentrationen (ng/ml)					AUC 0 - 120	
									0	30	60	90	120		
01	30	20	2	06	Suizid	295.7	Schizoeff. Psych.	35	11.52	13.50	17.88	19.44	15.50	8.90	1948.00
02	32	29	2	08	keine	301.0	Paran. Pers.	14	0.30	0.30	0.30	0.87	0.57	0.63	61.50
03	37	37	1	01	Schizophrenie	298.3	Akute paran. Reak.	28	0.30	0.30	0.30	4.08	3.50	0.90	245.60
04	29	29	2	08	keine	295.3	Paran. Schizophr.	15	0.45	0.30	16.20	30.00	17.58	7.14	2025.60
05	23	23	2	39	keine	307.3/ 307.2	Enuresis, Tic	11	0.66	5.50	6.51	4.80	2.64	1.59	532.90
18	48	47	1	02	Suizid, Endog. Depr.	303.	Alkoholabh.	18	0.57	0.66	6.93	23.19	14.88	6.03	1403.10
21	31	25	3	16	keine	296.1/ 300.4	Unkl. Diagnose	12	1.05	0.75	2.13	19.17	14.52	4.20	1098.90
22	65	56	3	05	Aufent. N-kl. Diag. unbek.	290.4	Arterioskli. Dem.+ Sten. Carotis int.	45	1.86	0.93	2.04	7.71	1.53	1.23	318.60
24	66	55	4	12	Suizidversuch	296.1	Elektrokraupfther.	29	1.17	0.84	30.00	10.53	21.00	13.47	2393.70
25	49	49	1	42	keine	296.1/ 300.4	Unkl. Diagnose	20	1.14	0.87	0.84	2.19	0.37	0.81	109.00
26	27	20	3	05	keine	296.1	Elektrokraupfther.	27	30.00	7.04	2.07	1.09	0.72	0.99	213.70
28	41	32	3	04	Alkoholismus	303.	Alkoholabh.	16	1.62	1.57	2.84	5.84	4.02	3.03	437.20
30	45	45	3	16	keine	296.1	Organ. Erkrank.	35	3.96	2.25	6.32	4.89	2.45	1.92	490.30
42	20	20	1	05	keine	296.1/ 300.4	Unkl. Diagnose	11	0.44	0.28	7.44	24.53	13.96	5.08	1408.20

Tabelle 8

Daten der Patientinnen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten (n=25)

Pat.-Nr.	Alter bei Aufn.	Alter bei Erstat- man- fest.	Dauer d. Phase/ Erat- Epis. wochen	Depr. (n)	Erbl. Bel. Fam.-Mitgl. 1. u. 2. Ordnung	ICD	Ausschlussgründe	HAMO- Score (21- Item- Lds.)	t/min -60	0	30	60	90	120	AUC 0 - 120
51	27	26	3	24	keine	295.7	Schizoauff. Psych.	25	2.40	9.03	11.40	10.30	5.60	5.73	1033.60
53	35	25	2	02	keine	295.7	Psych. im W.bett	24	0.30	0.30	4.05	5.67	0.96	0.30	319.80
56	39	37	3	03	keine	296.1	Elektrokranpther.	26	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	36.00
59	28	28	1	10	keine Angaben	296.1	Psych. im Wochenbett	30	0.30	0.30	8.73	6.95	2.70	0.80	295.60
60	26	26	2	07	Schw.schaftad.	295.7	Psych. im Wochenbett	23	0.33	0.46	8.73	8.73	1.70	0.98	352.00
62	50	21	3	18	keine	296.1	Elektrokranpther.	29	15.36	2.95	1.26	1.36	1.02	0.98	137.90
67	26	26	1	20	keine	296.1/ 300.4	Unklare Diagnose	26	8.80	1.70	0.80	1.40	2.00	0.90	166.00
68	47	34	6	14	Suiz. End.Depr.	296.1	Medikament. vorbeh.	12	1.41	1.47	8.70	4.80	1.74	1.41	542.40
70	70	63	2	06	keine	296.1	Organ. Erkrank.	28	0.96	0.96	1.26	1.08	1.29	0.60	139.20
71	38	37	2	08	Endogene Depr.	296.1	Medikament. vorbeh.	28	0.96	0.75	23.28	30.00	12.90	4.83	2103.00
72	29	25	4	12	keine	296.3	Schwangerschaft	22	9.09	6.69	6.18	6.36	5.25	3.75	688.80
73	26	19	3	52	Parnn. Psych.	295.6	Schizophrenie	18	9.96	2.67	1.53	2.52	1.26	0.81	196.80
75	59	51	3	03	keine	296.1	Medikament. vorbeh.	23	1.17	0.87	1.05	1.53	1.11	1.02	135.90
77	22	22	1	04	keine Angaben	296.1	Depr. im Wochenbett	17	2.11	0.58	0.91	3.42	4.05	1.55	288.10
79	40	34	10	08	keine	300.4/ 301.5	Neur. Depersonal., Hyst. Persönlichk.	32	4.86	0.45	14.94	10.95	2.76	0.96	941.10
80	56	44	5	03	keine	296.1	Elektrokranpther.	29	0.54	1.38	7.23	16.35	16.83	12.63	1429.50
81	62	41	2	24	keine	296.1	Organ. Erkrank.	32	0.84	0.84	1.74	6.39	6.63	4.17	512.70
83	26	21	1	26	keine	296.1	Medikament. vorbeh.	22	4.41	4.41	2.16	1.23	1.26	1.74	222.90
84	47	41	4	06	keine	300.4	Medikament. vorbeh.	17	1.32	0.99	0.99	19.23	7.11	2.85	747.00
89	47	41	4	06	keine	296.1	Elektrokranpther.	20	0.92	0.71	0.79	6.03	23.79	11.37	1224.60
92	48	29	4	26	keine	296.1	Medikament. vorbeh.	36	10.72	1.00	0.79	1.03	2.00	1.38	156.00
93	42	36	4	06	keine Angaben	296.1	Schizoauff. Psych.	17	1.32	0.80	1.05	5.28	15.83	21.80	1006.80
95	42	41	1	20	keine	296.1/ 300.4	Unklare Diagnose	28	2.10	1.08	0.79	0.72	4.93	13.40	388.00
97	34	33	1	52	keine	300.4	Unklare Diagnose	36	0.61	0.28	2.04	7.15	2.20	0.60	321.40
98	32	32	1	08	Zwil.schw.Depr.	296.1	Medikament. vorbeh.	24	0.42	0.12	2.56	7.34	1.78	0.46	326.20

GH-Konzentrationen (ng/ml)

Zuerst möchte ich mich bei den Patienten und Probanden bedanken, die die Durchführung dieser Arbeit durch ihr Einverständnis und ihr Mitwirken ermöglicht haben.

Bei Herrn Professor Dr. H. Hippius bedanke ich mich besonders für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit an der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchführen zu können.

Für die Betreuung und anregenden Diskussionen möchte ich Herrn Dr. G. Laakmann ausdrücklich danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. N. Matussek für die Unterstützung und die Möglichkeit die Laboruntersuchungen durchführen zu können.

Frau E. Schmitt hat mich mit Geduld in die Technik des Radioimmassay eingeführt, Frau I. Schütt hat mich bei der Niederschrift der Arbeit tatkräftig unterstützt. Dafür sage ich meinen Dank.

Lebenslauf

Name: Erwin Neulinger-Wittmann
geb. Neulinger

Geboren: am 13.10.48
in Passau/Niederbayern

Eltern: Maximilian und Katharina Neulinger,
geb. Grünberger

Schulen:
1954-1959 Volksschule Passau-Grubweg
1959-1969 Humanistisches Gymnasium
(Leopoldinum) Passau
mit Abschluß Abitur

Wehrdienst: 1969-1970

Studium:
1970-1973 Studium der Tiermedizin an der Uni-
versität München

1973-1979 Studium der Humanmedizin an der Uni-
versität München

Juni 1979 Ärztliche Approbation

Berufstätigkeit:
August 1979 Assistenzarzt an der Psychiatrischen
bis Oktober 1980 Klinik des Bezirkskrankenhauses
und Gabersee/Oberbayern
November 1980 Assistenzarzt an der Neurologischen
bis Oktober 1983 Klinik des Bezirkskrankenhauses
Gabersee/Oberbayern

November 1983 Assistenzarzt an der Psychiatrischen
bis Juni 1985 Klinik der Universität München

seit Juli 1985 Assistenzarzt an der neurologischen
Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München Bogenhausen

18.12.85 Gebietsanerkennung als Nervenarzt

Familienstand:
seit 1982 verheiratet, zwei Kinder

München, im März 1986

